

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1906-1907. — N° 90

LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

(ÉTUDE GÉNÉRALE ET NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Janvier 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

A. M. DE FOSSEY

Né le 21 Février 1883, à Saint-Symphorien (Indre-et-Loire),

Élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire,

Diplômé d'Hygiène de l'Université de Lyon.



LYON

A. REY & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Janvier 1907

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1906-1907. — N° 90

LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

(ÉTUDE GÉNÉRALE ET NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Janvier 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

A. M. DE FOSSEY

Né le 21 Février 1883, à Saint-Symphorien (Indre-et-Loire),

Élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire,

Diplômé d'Hygiène de l'Université de Lyon.



LYON

A. REY & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Janvier 1907

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

DOYEN HONORAIRE ; M. LORTET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE
	BONDET
Cliniques chirurgicales	BARD
	PONCET
Clinique obstétricale et Accouchements.	JABOULAY
Clinique ophtalmologique	FABRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	ROLLET.
Clinique des maladies mentales	NICOLAS
Clinique des maladies des enfants.	PIERRET
Clinique des maladies des femmes.	WEILL
Physique médicale	POLLOSSON (A.),
	X.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE
Matière médicale et Botanique	BEAUVISAGE,
Parasitologie	GUIART
Anatomie	TESTUT
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT
Physiologie	MORAT
Pathologie interne	TEISSIER
Pathologie et Thérapeutique générales.	MAYET
Anatomie pathologique	TRIPPIER
Médecine opératoire.	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING
Médecine légale	LACASSAGNE
Hygiène	COURMONT (J.)
Thérapeutique	SOULIER
Pharmacologie.	FLORENCE

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe	MM. VALLAS,	agrégé.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale.	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique	DEVIC,	—
Hygiène administrative	ROUX.	—
Thérapeutique générale	COLLET	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale.	MOREAU	—
Embryologie	REGAUD	—
Anatomie topographique	ANCEL	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX	SAMBUC	REGAUD	NEVEU-LEMAIRE
BARRAL	BORDIER	CAUSSE,	PATEL
PIC	COURMONT (P.)	ANCEL	J. LÉPINE Ch...
PAVIOT	CHATIN	COMMANDEUR	PLAUCHU, Ch...
NOVÉ-JOSSERAND	VILLARD	GAYET	
BERARD	TIXIER	MOREL	

M BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. COURMONT, *Président* ; NICOLAS, *Assesseur* ;

MM. ROUX et NEVEU-LEMAIRE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A MON CHER AMI

Le Docteur Gaston MAILLARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

*Bien faible hommage de ma grande
affection.*

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A M. LE MÉDECIN-INSPECTEUR GÉNÉRAL CLAUDOT

Membre du Comité Technique de Santé,
Membre de la Société de Chirurgie,
Commandeur de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LESIEUR

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Chef des Travaux pratiques d'Hygiène.

*Qui fut pour nous plus un ami qu'un
maître aimable Il ne nous a ménagé
ni son temps, ni ses conseils. Qu'il
veuille croire à notre gratitude.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR ECOT

*L'accueil qu'il nous a fait ne s'oublie
pas ; qu'il soit assuré de notre sin-
cère reconnaissance.*

A MES MAÎTRES

de l'École du Service de Santé Militaire.

INTRODUCTION

Depuis la découverte du bacille de la tuberculose en 1881 par Koch, les chercheurs ont essayé sans relâche de trouver le remède spécifique du redoutable fléau. Mais la tuberculose ne semble pas être une maladie infectieuse dont une première atteinte confère l'immunité au même titre que la variole par exemple : elle peut s'attaquer plusieurs fois au même individu sans pour cela le garantir d'un retour ultérieur. C'est de ce fait que naissent les difficultés des recherches, aussi s'est-on adressé tour à tour à tous les domaines de la thérapeutique ; le règne minéral et le règne végétal restant impuissants, on s'est tourné vers le laboratoire et on s'est demandé si l'étude approfondie de l'agent pathogène lui-même, de ses produits de sécrétion et d'excrétion, n'était pas la seule voie secourable. De là une infinité de méthodes thérapeutiques, publiées surtout dans ces dernières années et que l'on peut ranger en deux catégories : 1° Essais d'immunisation ; 2° Essais de sérothérapie. Les premières sont de beaucoup les plus nombreuses, il suffira de citer les tuberculines de Koch, les produits extraits des bacilles de la tuberculose par Auclair, Klebs, Schweinitz, les essais déjà anciens de Von Behring qui, depuis 1901, a tenté

d'immuniser des animaux avec des virus atténués, expériences dont les résultats semblent être bien au-dessous de ce qu'on avait proclamé.

Les essais de sérothérapie, sans être peut-être aussi nombreux que les précédents, se présentent d'une façon plus complexe, depuis le sérum physiologique simple, jusqu'aux sérums d'animaux immunisés avec des produits plus ou moins compliqués dérivant du bacille de Koch.

Pour les étudier nous emploierons la classification adoptée par M. Rimbaud en y ajoutant deux catégories :

- 1° Sérum d'animaux naturellement réfractaires ;
 - 2° Sérum d'animaux immunisés avec des cultures de tuberculose ;
 - 3° Sérum d'animaux immunisés avec des produits de cultures de tuberculose ;
 - 4° Sérum d'animaux immunisés par des produits solubles combinés avec les cultures vivantes et corps bacillaires ;
 - 5° Sérum d'animaux immunisés avec des extraits d'organes tuberculeux ;
 - 6° Sérum d'animaux immunisés avec des bacilles voisins du bacille tuberculeux.
-

LA SÉROTHÉRAPIE

ANTITUBERCULEUSE

(ÉTUDE GÉNÉRALE ET NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES)

PREMIÈRE PARTIE

REVUE GÉNÉRALE DES MÉTHODES EMPLOYÉES

I

Sérum d'animaux naturellement réfractaires.

MM. HÉRICOURT et RICHEL furent les premiers à faire des essais de sérothérapie antituberculeuse. Déjà ils avaient montré que la transfusion intrapéritonéale du sang de chien, conférait aux lapins une sorte d'immunité contre un microorganisme pathogène et septique, le staphylococcus pyosepticus, ils se demandèrent s'il ne serait pas possible d'agir de la même façon contre le bacille tuberculeux. C'était d'ailleurs l'époque où la transfusion du sang paraissait s'appliquer à la guérison de toutes les maladies et plus qu'aucune autre la tuberculose semblait relever de ce mode thérapeutique. Ces auteurs, prenant le sang d'un

animal réfractaire à l'infection tuberculeuse, le chien, transfusent ce sang dans le péritoine des lapins, à une dose variable mais ne dépassant jamais 40 grammes par kilogramme d'animal, dose au-dessus de laquelle on peut avoir des accidents. A chaque expérience, ils transfusaient de 10 à 15 grammes de sang et faisaient à chaque lapin de sept à huit transfusions. Ils répartirent ensuite les lapins en deux catégories, d'une part les animaux transfusés, de l'autre les animaux témoins. Et les deux groupes reçurent la même dose de produits tuberculeux dans le péritoine. Sur neuf lapins témoins ils eurent cinq morts, sur six transfusés un mort. MM. Héricourt et Richet firent aussi des expériences par transfusion rectale, mais les résultats furent moins probants. La transfusion intrapéritonéale seule semblait donc exercer une influence incontestable sur l'évolution de la tuberculose du lapin.

Un peu plus tard, MM. BERTIN et PICQ, au lieu de s'adresser au chien, employèrent la chèvre et purent tirer de leurs expériences les conclusions suivantes : Le sang de chèvre transfusé détermine, chez des lapins inoculés avec des produits tuberculeux, un état bactéricide grâce auquel les organismes résistent à l'invasion du bacille quand la transfusion a lieu en même temps que l'inoculation et si, au contraire, la transfusion est postérieure à l'inoculation, elle permet à ces mêmes organismes de triompher, alors que les bacilles ont commencé leur action destructive. MM. Bertin et Picq pensèrent que cet état bactéricide du sang obtenu chez les animaux pourrait peut-être chez les phthisiques jouer le rôle d'un vaccin ou tout au moins dans le cas

d'invasion bacillaire arrêter la marche de la tuberculose. Ils firent une expérience chez un tuberculeux et obtinrent une amélioration.

MM. HÉRICOURT et RICHET reprirent leurs expériences en 1890, en employant non plus le sang, mais seulement le sérum d'animaux réfractaires à la tuberculose. Ils expérimentèrent successivement avec l'âne et le chien sur des cobayes ou des lapins et obtinrent ainsi les mêmes résultats qu'avec le sang en totalité ce qui confirmait une fois de plus l'opinion émise par Bouchard que le sérum sanguin agit autant que la masse totale du sang. Ce sérum fut employé par plusieurs auteurs : par VIDAL, chez des phtisiques à la première et à la deuxième période, il prolongea les malades en relevant leurs forces; par PINARD qui s'en servit à la dose de 1 centimètre cube chez des enfants nouveaux-nés, issus de mères tuberculeuses : chez presque tous le sérum parut avoir une action tonique et bien-faisante.

Le professeur LÉPINE ayant expérimenté dans son service le sérum de Héricourt et Richet, employé en injections sous la peau de l'abdomen, n'a pas remarqué de résultats appréciables.

BOINET, en traitant par la méthode des précipitations fractionnées par le sulfate d'ammoniaque de grandes quantités de sérum de cheval, obtient un précipité blanc et dépourvu d'odeur particulière. Administré à la dose de 0 gr. 50, ce produit a amené une certaine amélioration chez douze tuberculeux.

CAFFARENA de Gênes, a fait des expériences avec le sérum de cheval, qui ne possède aucun pouvoir anti-

toxique ni agglutinant. Un seul cheval sur dix a fourni un sérum ayant des propriétés agglutinantes (dans la proportion de 1/25 en 24 heures) et qui immunisait les cobayes contre une quantité mortelle de tuberculine à la dose de 2 pour 100 du poids de l'animal.

On peut encore citer le séro-gaïacol de BERLIOZ, sérum de sang de chèvre auquel on ajoute du gaïacol. Administré en lavements à des tuberculeux, il procure une augmentation de poids, une augmentation des matériaux solides de l'urine.

Enfin, au dernier Congrès de la tuberculose, M. VIGUIER DE MAILLANES présenta un sérum qui est à peu près basé sur les mêmes principes que celui de Héricourt et Richet, étudié plus haut. L'animal réfractaire, au lieu d'être la chèvre ou l'âne, est la poule. M. Viguiier de Maillanes ayant constaté la résistance de la poule à la tuberculose, s'est demandé si cette résistance ne tiendrait pas à la constitution de son sang ou de son sérum.

Il aensemencé *in vitro* du bacille de Koch sur sérum de poule et n'a pu obtenir de cultures. A la suite de nombreuses expériences sur les cobayes, l'auteur a traité avec son sérum, des bacillaires dont il publie les nombreuses observations et chez lesquels la tuberculose surtout au premier et au deuxième degré aurait été arrêtée ou tout au moins entravée dans son évolution.

II

Sérum d'animaux immunisés avec des cultures de tuberculose

AUCLAIR le premier eut l'idée d'injecter des bacilles tuberculeux humains à des poules, de recueillir leur sérum et de s'en servir pour traiter des cobayes, préalablement infectés de tuberculose. Mais les résultats qu'il obtint ne furent pas appréciables; tout d'abord le sang des poules ne possédait aucun pouvoir antitoxique et les cobayes traités par le sérum succombèrent dans le même laps de temps que les témoins.

MM. HÉRICOURT et RICHET ont aussi essayé d'injecter du sérum d'âne ayant reçu une injection de tuberculose humaine virulente. En comparant l'action de ce sérum à celui de l'animal normal non immunisé, on voit que ce dernier retarde seulement l'évolution de la tuberculose, tandis que le sérum d'âne traité par les cultures de bacille de Koch paraît réellement provoquer la guérison.

DE LA JARRIGE s'est servi de ce sérum dans le cas d'une tuberculose très avancée, chez une jeune fille de vingt-deux ans (souffle caverneux et râles humides nombreux à la partie antéro-supérieure du poumon gauche). Il a fait trois injections, la dernière a provoqué une réaction assez intense. On a arrêté les injections pendant

un mois, puis on a refait cinq nouvelles injections qui ont très sensiblement amélioré la malade.

MM. REDON et CHENOT ont fait des tentations de sérothérapie avec l'âne et le mulet. Ils ont obtenu les résultats suivants qu'ils publient en 1895 :

1° L'âne et le mulet supportent avec une indifférence remarquable l'inoculation par des voies diverses de produits tuberculeux (que l'inoculation soit intraveineuse ou sous-cutanée), on ne constate aucun phénomène macroscopique local ou général, sauf une légère réaction thermique. Ces faits sont en concordance avec ceux observés par Chauveau et dont les auteurs se sont inspirés. (Lettres à Villemin, de *la Transmissibilité de la tuberculose*, Lyon, mars 1872.)

2° Cette indifférence persiste pour les inoculations, de plus en plus virulentes et de plus en plus considérables. Ils inoculent des cultures de tuberculose de 10, 6 et 3 mois, puis des produits tuberculeux humains en injectant graduellement de 5 à 20 centimètres cubes d'émulsion. Réaction thermique très faible et pendant quelques jours seulement.

3° Inaltérabilité du sérum de l'âne et du mulet traité :

- a) Par le tanin ;
- b) Par le tanin et les émulsions tuberculeuses ;
- c) Par des émulsions tuberculeuses seules.

Le sérum tannisé est inodore, imputrescible, transparent, il se conserve deux mois même exposé à l'air.

4° Inocuité absolue du sérum d'âne et de mulet pour les animaux sains et tuberculeux. Même à doses élevées et massives, 10 grammes par kilo de cobaye, il est parfaitement toléré.

5° Utilité constante du sérum présumé antituberculeux contre la tuberculose d'origine humaine chez le cobaye et le lapin. Avec le sérum d'animaux neufs, cheval, mulet et âne, la survie quoique courte existe. Avec le sérum d'animaux traités (tanin, émulsions tuberculeuses, etc..) la survie s'allonge manifestement et d'autant plus que les injections sont commencées plus tôt après l'inoculation du virus, qu'elles sont plus rapprochées et plus abondantes jusqu'à la limite de 5 grammes par kilogramme d'animal.

6° Au point de vue des lésions macroscopiques, observées à l'autopsie des animaux traités, le tissu fibreux englobe complètement les granulations tuberculeuses, et le système lymphatique a réagi par ses ganglions pour la plupart hypertrophiés et indurés.

DAREMBERG a publié, au Congrès des naturalistes allemands de 1896, des essais de sérothérapie chez l'homme tuberculeux avec un sérum d'âne immunisé par des injections de culture de tuberculose, faites toutes les trois semaines. Le sérum injecté provoquait une réaction thermique analogue à celle de la tuberculine, mais moins violente. Il ne donne aucun résultat dans les tuberculoses avancées; onze malades phtisiques au début ont été améliorés.

A. MAFFUCCI et A. DI VESTEA ont fait des expériences avec du sérum de moutons auxquels on avait inoculé a plusieurs reprises des cultures de bacilles tuberculeux. Chez certains de ces animaux les inoculations étaient faites au moyen de bacilles tués, chez d'autres on injectait des bacilles vivants. Les moutons supportaient particulièrement bien le premier procédé d'inoculation

et on arrivait aisément à saturer leur sang de tuberculine.

A l'aide du sérum ainsi obtenu on n'a pas pu déterminer chez le cobaye une action curative ou prophylactique absolue contre la tuberculose expérimentale ; cependant chez les animaux traités, la survie a été sensiblement plus longue que chez les animaux témoins, ainsi que le démontrent les chiffres suivants :

Survie moyenne de cinquante-trois jours après l'inoculation tuberculeuse pour onze cobayes non traités.

Survie moyenne de quatre-vingt-onze jours après l'inoculation tuberculeuse pour quinze cobayes, traités préventivement avec du sérum tuberculinisé.

Survie moyenne de cinquante jours après l'inoculation tuberculeuse pour cinq cobayes traités avec du sérum normal.

Survie moyenne de soixante-quinze jours pour trente-cinq cobayes traités après l'inoculation tuberculeuse avec du sérum tuberculinisé.

M. GABARETTO-TABAKIAN a fait des essais de sérothérapie antituberculeuse en employant, pour l'immunisation, la voie sanguine au lieu de la voie sous-cutanée. Il a été amené à cette méthode en analysant les causes d'échecs de la sérothérapie antituberculeuse dus à ce que les sérums ne contiennent pas d'anticorps ou n'en contiennent pas suffisamment.

Considérant que la sécrétion des fixateurs est en rapport direct avec l'excitation phagocitaire, l'immunisation par la voie sanguine, à cause de sa richesse leucocytaire, lui a semblé pouvoir modifier le rende-

ment des anticorps tuberculeux. M. Gabaretto-Tabakian a repris les expériences d'immunisation en se servant de la voie sanguine, pour injecter des cultures de tuberculose humaine. Le sérum des lapins ainsi immunisés est doué de qualités curatives. Il est anti-hémoptoïque dans les phtisies au début, dont il ralentit la marche tandis qu'il contribue puissamment à la guérison de toute tuberculose locale.

Enfin, MM. RAPPIN et BLAIZOT, au dernier congrès de la tuberculose, ont fait part de leurs essais de sérothérapie qui leur ont malheureusement donné peu de résultats. Ils inoculent par voie intraveineuse au chien à doses fragmentées et croissantes des cultures d'abord desséchées puis vivantes de tuberculose humaine. MM. Rappin et Blaizot sont parvenus à conférer à cet animal une résistance considérable à l'inoculation de doses mortelles pour les animaux témoins.

L'application du sérum des animaux traités, n'a jusqu'ici donné que des résultats peu applicables dans la tuberculose du cobaye dont elle paraît cependant arrêter l'évolution.

III

Sérum d'animaux immunisés avec les produits de cultures de tuberculose

A. Cultures filtrées. — Les premiers essais de sérothérapie avec du sérum d'animaux immunisés par des produits de cultures tuberculeuses furent faits avec des cultures filtrées et ici c'est encore à AUCLAIR que revient la priorité des expériences. Il a constaté qu'une culture de tuberculose humaine en bouillon, filtrée et injectée à des poules, ne paraît pas développer dans le sang de ces dernières des propriétés antitoxiques ou bactéricides. Les cobayes qui ont reçu 4 à 5 centimètres cubes de sérum de ces poules traitées et qu'on injecte de tuberculose concurremment avec des témoins meurent aussi vite que ceux-ci. Enfin si on inocule les bouillons filtrés de culture du bacille tuberculeux humain à des poules, à doses répétées, elles meurent avec des lésions congestives identiques à celles provoquées par l'injection des bacilles.

BERNHEIM, en 1893, tenta aussi d'immuniser des animaux par des injections de cultures filtrées à raison de 1 centimètre cube par 5 kilogrammes d'animal (injections intrapéritonéales ou intraveineuses). C'est le sérum de ces animaux qui est recueilli et injecté tantôt immédiatement après la tuberculisation, tantôt à des

animaux à tuberculose avancée, tantôt avant la tuberculisation. Dans la première et la troisième série d'expériences aucun des animaux n'est mort, dans la troisième série d'expériences une bonne moitié a succombé à la phtisie, mais plus tard que les animaux témoins.

Un peu plus tard le même auteur a repris ses expériences, il se sert pour pratiquer l'immunisation tuberculeuse de toxines sécrétées naturellement et provenant de bacilles de Koch humains très virulents. Les bouillons sont passés sur filtre de Kitasato et injectés pendant cinq à six mois à des doses variables suivant la taille des animaux et leur susceptibilité.

M. Bernheim divisa ses expériences en plusieurs séries :

Première série. — Pendant six mois, injection chaque jour de toxines prises à un grand nombre d'animaux ; quinze jours après la dernière, inoculation intraveineuse de bacilles de Koch virulents, suivie d'autres injections sous-cutanées de bacilles également très virulents.

Les témoins succombent, les animaux préalablement injectés de toxines restent indifférents à l'infection.

Deuxième série. — Avec le sérum des animaux ainsi immunisés, injection à des animaux neufs qui reçoivent chaque jour 0,50 à 100 centimètres cubes de sérum-vaccin. Quelques jours après la dernière injection, inoculation d'une culture virulente de bacilles de Koch. Les témoins succombent, les autres sont indemnes.

Troisième série. — Inoculation de bacilles tubercu-

leux à des cobayes; quinze jours après, injection de petites quantités de sérum d'animaux immunisés (cobayes 1/2 centimètre cube, lapins 1 centimètre cube) pendant trois mois. La plupart des animaux résistent, les autres meurent de cachexie, sur un petit nombre on observe des granulations tuberculeuses généralisées.

Quatrième série. — Ensemencement de bacilles de Koch sur sérum immunisé et sur sérum normal de lapin. Le développement n'a pas lieu sur sérum immunisé.

L'auteur a essayé son sérum chez des tuberculeux; il obtient, au bout d'une cinquantaine d'injections, une cessation des symptômes, une amélioration de l'état général qu'il appelle « trêve tuberculeuse » et pendant laquelle on peut, avec grand bénéfice, faire la cure d'air et la suralimentation.

B. Tuberculine. — BOINET a essayé de traiter la tuberculose humaine par le sérum de sang de chèvre inoculé avec la tuberculine. Les premières expériences sont faites sur des cobayes, un premier animal sert de témoin et reste en bon état; un second est inoculé avec des tubercules miliaires du poumon de l'homme et il meurt de granulie deux mois après. La même quantité de tubercules humains est mise sous la peau de trois cobayes de même âge et vivant dans la même cage. Ils reçoivent plusieurs injections de sérum variant entre 5 et 16 centimètres cubes; les cobayes immunisés ont seuls résisté.

Huit malades ont été traités par ce même sérum avec

des injections de 2 à 4 centimètres cubes. Les résultats ont été favorables dans trois cas seulement.

CAFFARENA a immunisé un cheval avec de la tuberculine; il a obtenu un sérum dont le pouvoir antitoxique était de 1 pour 100 de l'animal tuberculinisé.

C. Produits spéciaux. — Nous allons maintenant étudier en détail un sérum qui a fait beaucoup de bruit et qui, après avoir eu sa vogue passagère, a été fortement battu en brèche. Cependant les communications faites au dernier Congrès de la tuberculose montrent qu'en certaines mains il a pu donner quelques résultats. Nous voulons parler du sérum de MARMOREK.

L'auteur a été frappé des effets si inégaux que produit la même dose de tuberculine injectée à des sujets divers, à savoir d'une part à des sujets sains, d'autre part, soit à des individus modérément tuberculeux, soit au contraire envahis au plus haut degré par le bacille de Koch. Il se demande pour expliquer les faits si la tuberculine est bien réellement la cause directe des symptômes de sa réaction, la substance identique à celle que les bacilles forment principalement dans l'organisme malade et par conséquent la raison chimique finale de la consommation des organes et de la marche destructive de la tuberculose. La tuberculine n'est-elle pas plutôt une matière préparatoire, un réactif, qui, agissant sur les bacilles, les inciterait et les déterminerait à sécréter abondamment une toxine toute différente?

En envisageant les faits à la lumière de cette hypothèse on peut dire que la tuberculine-réaction est due

à la formation d'une toxine que le bacille sécrète parce que et après que la tuberculine l'a touché. On comprend que par cet effet spécifique de la tuberculine sur le bacille, la plus cachée des agglomérations tuberculeuses transformée en foyer de production intense d'une toxine soit décelée à l'investigation.

On comprend également qu'un tout petit tubercule, contenant quelques rares unités bacillaires, réagisse promptement à une dose de tuberculine qui représente un millième et moins de la quantité inoffensive pour l'individu sain. On comprend aussi la rigueur mathématique de l'axiome : tuberculine réaction, foyer tuberculeux. Dès lors tous les autres phénomènes que l'ancienne théorie laisse incertains et ambigus à notre compréhension, deviennent d'une clarté évidente.

Cette explication du rôle de la tuberculine est particulièrement utile quand on envisage les deux cas extrêmes : les individus sains et les malades très tuberculeux. Dans le premier cas, pas de bacilles, pas de réaction. Dans le second cas, la somme de toxine fraîchement produite après l'injection du réactif de Koch, est quantité négligeable à côté de tant de vraie toxine accumulée dans les multiples foyers et dans l'économie entière. Ici les bacilles avec leur activité exubérante sont déjà baignés dans la toxine et on peut même se demander si la tuberculine est quelquefois encore capable de stimuler leur travail et de l'augmenter.

On prépare des sérums au moyen de la tuberculine. Comme ceux-ci s'attaquent à une substance qui n'a qu'un rôle fortuit et effacé, sinon nul dans la pathogénie

de la tuberculose, on ne doit pas s'étonner que ces sérums n'aient aucune influence sur les lésions et sur la marche de la maladie.

Ce qu'il faut, c'est amener le bacille à sécréter cette toxine présumée en le mettant dans des conditions rappelant assez fidèlement celles qui existent au siège de sa formation.

Pour cela Marmorek emploie des bacilles jeunes, par conséquent ayant une très mince cuticule graisseuse. Et pour les rapprocher le plus possible des conditions habituelles de l'organisme, ilensemence ces bacilles sur du sérum leucotoxique de veau obtenu en injectant à ces animaux des solutions chargées de leucocytes de cobayes (solution faite par lavage de la cavité péritonéale quarante-huit heures après injection de 15 centimètres cubes de bouillon peptoné). Sur ce milieu additionné de bouillon glycérimé les bacilles se développent difficilement mais parviennent cependant à s'y adapter en gardant leur caractère primitif.

Le filtrat de ces cultures de bacilles en ce milieu au sérum leucotoxique ne contient pas de tuberculine, pendant un temps assez long mais une autre substance toxique y est décelée. A l'encontre de la tuberculine, les animaux tuberculeux n'y sont pas plus sensibles que les sains. En injectant cette faible toxine aux chevaux, on observe toujours des œdèmes qui prennent parfois une extension considérable.

Marmorek ayant eu d'autre part, au cours de ses recherches, l'attention attirée sur ce fait que le foie semble posséder un certain degré d'immunité, vis-à-vis de l'envahissement du bacille, a pensé faire vivre des

bacilles jeunes dans un milieu où le foie entrerait et de les forcer ainsi à augmenter leur pouvoir toxigène en luttant contre les substances empêchantes contenues dans le milieu hépatique. En effet, après une certaine accoutumance, le bacille se développe abondamment en gardant ses caractères primitifs.

Dans ce nouveau milieu on est frappé de l'absence de tuberculine mais, par contre, on y décèle une autre substance toxique, manquant des caractères du réactif de Koch. Cette substance passe facilement le filtre. Elle tue de petits animaux à dose encore assez élevée (12 à 14 cmc.); mais d'une façon inconstante.

En combinant le sérum leucotoxique avec le bouillon de foie glyciné, on obtient un véritable avantage. La toxine se forme plus vite et est bien plus active. La dose mortelle, pour un cobaye de 300 à 400 grammes, la plus basse qui ait pu être atteinte, était de 5 centimètres cubes du filtrat, mais en général on a pu préparer une toxine qui tue un lapin et un cobaye de moyenne taille en huit jours, par 8 à 10 centimètres cubes injectés sous la peau. Les animaux tuberculeux injectés avec la même dose ne meurent pas aussi vite et résistent quelquefois définitivement.

Marmorek a d'abord cherché à employer cette toxine pour immuniser des animaux contre une infection bacillaire ultérieure. Il faut 25 à 30 centimètres cubes en plusieurs injections, suffisamment espacées, de 4 à 5 centimètres cubes pour rendre des cobayes réfractaires à l'infection sous-cutanée de I à II gouttes d'une émulsion faiblement opalescente de bacilles.

Ensuite il a immunisé des animaux avec les cultures

filtrées et a obtenu ainsi un sérum antitoxique. L'auteur s'est adressé aux chevaux qui réagissent très fortement aux injections croissantes de toxine. De vastes et douloureux œdèmes se forment, la température monte jusqu'à 40 degrés et au delà, les animaux sont très éprouvés, et la résorption de la tumeur ainsi formée ne se fait que lentement. L'accoutumance des chevaux à cette toxine est assez difficile; chaque nouvelle injection est l'occasion des mêmes symptômes avec une intensité pourtant décroissante.

C'est avec le sérum de cheval immunisé que les premiers essais de traitement ont été faits et, pour apprécier les résultats de l'expérimentation sur l'animal, Marmorek ne s'est pas basé sur la survie plus ou moins grande par rapport aux témoins, mais seulement sur la marche des lésions anatomiques et il a employé le lapin de préférence au cobaye parce que les effets de l'infection sont plus constants chez lui.

Le sérum exerce une action préventive et 15 à 20 centimètres cubes de sérum injectés trois jours avant l'infection préservent définitivement le lapin.

Le sérum exerce aussi une action curative. Des lapins de taille moyenne reçoivent I à II gouttes d'une émulsion faiblement opalescentes de bacilles virulents dans la veine marginale de l'oreille. Quelques heures après l'infection, on injecte à un lot 20 centimètres cubes de ce sérum sous la peau. Le lendemain, un deuxième reçoit 25 centimètres cubes et, deux jours après, un troisième la même dose. Pour les derniers lots, on effectue encore une fois une injection de 0,20 centimètres cubes.

Quelques animaux sont gardés comme témoins. Or vingt jours après l'infection, ces derniers présentent, dans les poumons, des tubercules innombrables de la grosseur d'une tête d'épingle ; à la mort de chaque témoin, un animal de chaque lot est sacrifié. Ils sont toujours indemnes.

Chez l'homme, Marmorek, en se servant de doses minimales, s'est d'abord adressé à l'enfant méningitique se trouvant dans le coma. Les résultats furent toujours négatifs, même avec des doses allant jusqu'à 40 centimètres cubes. Echec attribué par l'auteur à ce que la toxine tuberculeuse est, peut-être, déjà fixée sur la cellule cérébrale, au moment de l'éclosion des symptômes nets, et aussi à ce que les injections ont toujours commencé trop tard (7^e ou 8^e jour).

Les essais ont été continués sur des formes très avancées de tuberculose pulmonaire, aux grosses cavernes, à la fièvre hectique, à l'infiltration très étendue datant de plusieurs années. L'amélioration n'a pas encore été bien marquée.

Depuis, Marmorek, ayant traité des phtisiques pulmonaires moins avancés, a obtenu des guérisons, qui montrent que ces cas sont les vraies indications de la sérothérapie.

Mais les essais réussissent encore mieux dans les cas de tuberculose chirurgicale, même très avancée, qui correspondent, au point de vue du traitement sérothérapique, aux manifestations de début de la tuberculose pulmonaire et laryngée ; de vieilles lésions osseuses, articulaires et vésicales, ont été guéries par le sérum, six fois on a pu constater une diminution

rapide de la quantité du liquide, accompagnée d'une forte crise urinaire.

Le sérum de Marmorek était déjà expérimenté depuis un certain temps dans quelques services des hôpitaux de Paris, lorsque l'auteur fit sa communication à l'Académie de Médecine ; mais les résultats ne furent pas ceux qu'il avait présagés.

Dans le service de DIEULAFOY, Marmorek a pratiqué lui-même les injections de sérum dans sept cas de tuberculose : quatre malades étaient atteints de tuberculose pulmonaire à divers degrés ; deux étaient atteints de tuberculose pulmonaire et laryngée ; un malade était atteint de tuberculose pleurale avec épanchement.

La quantité de sérum injecté était chaque fois de 5 à 10 centimètres cubes et les injections étaient faites tous les jours, tous les deux jours, ou à intervalles plus éloignés.

1° Le sérum n'a pas paru avoir une action favorable sur la fièvre, et l'un des malades, qui était atteint de tuberculose pulmonaire apyrétique, a présenté une forte élévation de température à la suite des premières injections ;

2° Le sérum n'a pas paru avoir une action favorable sur l'expectoration et même plusieurs fois, la quantité de crachats rendus en vingt-quatre heures a doublé et triplé après les injections ;

3° Le sérum n'a pas paru avoir une action favorable sur l'évolution des lésions tuberculeuses, et même, chez plusieurs des malades, des lésions de voisinage, lésions pulmonaires ou pleurales, ont apparu dans le cours du traitement ;

4° Le sérum n'a pas paru avoir une action favorable sur la nutrition, car les malades ont continué à maigrir et parfois même l'amaigrissement a été rapide malgré la suralimentation.

Des expériences faites sur les animaux dans le laboratoire de Dieulafoy ont été également négatives.

MONOD a obtenu de bons effets du sérum de Marmorek chez un certain nombre de malades, atteints de tuberculoses ganglionnaires ou locales.

HALLOPEAU a traité par le sérum de Marmorek sept cas de tuberculose cutanée. Aucun résultat et même chez deux malades il s'est développé une ulcération au niveau de l'injection sous-cutanée.

LE DENTU a également essayé le procédé de Marmorek dans un cas de tuberculose de l'extrémité supérieure du tibia, avec début de lésions pulmonaires, il n'a obtenu aucune amélioration.

GOLDSCHMITT a injecté 10 centimètres cubes de sérum de Marmorek à une malade atteinte de tuberculose pulmonaire ; la malade mourut cinquante-deux jours après.

LUCAS-CHAMPIONNIÈRE a fait, avec Marion, plusieurs expériences dans son service. Elles ont porté sur cinq malades, en particulier un mal de Pott, un volumineux abcès de la hanche, une tuberculose testiculaire et pulmonaire. Les résultats ont été nuls.

JACQUEROD, au sanatorium de Chamossaire, a obtenu quelques effets favorables et des améliorations dans les tuberculoses au début.

H. DE ROTHSCHILD et BRUNIER, à la polyclinique de Rothschild ont expérimenté le sérum. Il s'est montré

antithermique chez les tuberculeux pulmonaires ; dans trois cas de tuberculose ostéo-articulaires ouvertes les suppurations sont devenues moins abondantes et les fistules avaient une tendance à se fermer. Dans tous les cas le sérum a été d'une innocuité parfaite.

MONTALTI a publié dans le *Progrès médical*, en 1904, neuf cas traités par le sérum de Marmorek, dont six ont été très améliorés.

Enfin, dans ces derniers temps, la littérature médicale, tant française qu'étrangère, s'est montrée assez favorable au procédé de Marmorek. NEUFELD, FREY, LÉVIN, HOFFAR, STADELMANN et BENFEG, en Allemagne, KROKIEWITZ ENGLANDER, SCHWARTZ, en Autriche ; SEBRENIKOW-GLINSKAIA et RUBINSTIN, en Russie ; VIELLARD, en Suisse ; DUBARD et GEORGES PETIT, en France, ont obtenu des améliorations dans les tuberculoses pulmonaires au début et dans les tuberculoses chirurgicales, et s'ils n'eurent pas de guérisons complètes, la maladie a tout au moins été entravée dans son évolution.

En 1905, MM. LANNELONGUE, ACHARD et GAILLARD ont présenté à l'Académie des sciences les résultats des expériences poursuivies par eux depuis sept ou huit ans, dans le but d'obtenir un sérum antituberculeux en extrayant du bacille une antitoxine efficace.

Pour cela les cultures du bacille de Koch sont traitées par l'eau, précipitées par l'acide acétique et neutralisées. Pendant plusieurs mois, la toxine obtenue est injectée à des ânes et des chevaux dont on utilise le sérum pour traiter des cobayes tuberculeux.

Dans une première expérience, quatre lots de trente

cobayes chacun ont été inoculés en même temps dans le poumon avec de la tuberculose virulente. Le premier lot a servi de témoin, le deuxième lot a été traité par le sérum d'âne normal ; le troisième a été traité par le sérum d'âne présumé antituberculeux ; enfin le quatrième avait été traité avant l'inoculation d'une façon seulement préventive par ce même sérum. C'est le lot témoin qui a donné la mortalité la plus forte ; puis vient le lot traité par le sérum normal ; puis celui traité préventivement ; enfin, le lot traité après l'inoculation résiste le mieux.

Dans une autre expérience, deux lots de cinquante cobayes furent inoculés de tuberculose en même temps. Le premier servit de témoin, et le deuxième fut traité par le sérum de chevaux accoutumés à la toxine. Le dernier lot résista mieux que le premier. En même temps, deux autres lots de cinquante cobayes avaient été traités préventivement par des injections de sérum, suivies d'injections de toxine et pour l'un d'eux de bacilles morts. Ce traitement complexe fut inefficace et même nuisible.

Les auteurs ont aussi essayé d'apprécier les résultats par l'étendue des lésions anatomiques, toujours plus grandes chez les animaux témoins, mais de leur avis même, cette dernière partie de l'expérience n'est pas concluante, car l'examen microscopique seul, qui n'a pas été fait, pourrait être une preuve de l'importance plus ou moins grande des lésions.

En somme, le sérum des animaux accoutumés à la toxine paraît posséder des propriétés curatives, mais les auteurs ignorent si ces propriétés sont spécifiques.

Au Congrès de la tuberculose, en 1905, M. OMBRE-DANNE a communiqué les résultats qu'il avait obtenus avec le sérum de MM. Lannelongue, Achard et Gail-lard ; ils ont été en général favorables.

IV

Sérum d'animaux immunisés par des produits solubles combinés avec les cultures vivantes et corps bacillaires

MM. HÉRICOURT et RICHEL, qui ont essayé toutes les méthodes en fait de sérothérapie antituberculeuse, avaient déjà signalé à la Société de biologie, en 1895, un sérum qu'ils appellent « phymosérum » et qui n'est autre que le liquide amassé sous la peau d'un chien, après inoculation de tuberculose aviaire. A petites doses, ce liquide est doué de propriétés vaccinales très nettes. Afin d'obtenir en plus grande quantité un sérum analogue doué des mêmes propriétés, Héricourt et Richet ont inoculé des chiens avec des bacilles tuberculeux débarrassés par lavages de leur tuberculine. Les chiens ont été saignés au bout de cinq jours, le liquide est appelé « néosérum » pour le distinguer des autres sérums préalablement préparés par les auteurs. Essayé sur une femme de 34 ans, dont Héricourt a publié l'observation, il aurait donné les meilleurs résultats.

M. GILBERT (de Genève) a voulu se rendre compte des effets produits par l'injection sous-cutanée de sérosité pleurétique chez les malades porteurs de pleurésies. On sait que les exsudats pleurétiques d'origine tuberculeuse contiennent une substance analogue ou iden-

tique à la tuberculine de Koch (Debove). On plonge dans le liquide pleural l'aiguille aseptisée d'une seringue de Pravaz, on aspire le liquide, on retire l'aiguille sans la sortir complètement et, quand elle est arrivée dans le tissu cellulaire sous-cutané, on vide le contenu de la seringue. On a ainsi pris 1 centimètre cube de liquide pleural et on l'a injecté sous la peau du malade. Cette auto-sérothérapie a donné les résultats suivants : vingt et un malades ont été traités par cette méthode, la maladie chez eux était récente et ne remontait pas à plus de huit jours. Dans tous les cas, à l'exception de deux, l'injection de liquide pleural a été suivie de réaction assez vive avec fièvre. Puis l'épanchement se résorbe peu à peu et l'état général s'améliore. Tous les malades ont guéri en quinze jours ou trois semaines au plus.

SCARPA a publié en 1896 les résultats obtenus dans neuf cas de pleurésies séro-fibrineuses traitées par la méthode de Gilbert. Sur les neuf cas, six guérisons complètes, trois insuccès. Un fait intéressant, c'est que chez les trois malades le sérum pleurétique exerça également une action favorable sur les lésions tuberculeuses concomitantes.

Les expériences de M. PÉRON peuvent être rapprochées de celles de Gilbert, il a émis l'hypothèse que le sérum extrait après coagulation spontanée du liquide pleural, dans la pleurésie tuberculeuse aiguë séro-fibrineuse de l'homme, jouissait de propriétés thérapeutiques à l'égard des infections par bacille de Koch. Il recueille avec pureté 400 à 500 grammes de liquide pleural et en injecte le sérum dans le péritoine d'un

chien. Le même jour, ce chien et un témoin de même poids environ reçoivent dans le sang une quantité égale d'une même émulsion de la même culture de bacilles tuberculeux humains. Le témoin meurt avant l'animal qui a reçu le sérum pleural. La culture bacillaire employée était très virulente. En inoculant des cultures moins virulentes, l'auteur a pu suivre l'évolution de la tuberculose chez les témoins et chez les animaux ayant subi l'injection intrapéritonéale de sérum pleural humain. Chez les témoins qui ont survécu de huit à onze mois, la tuberculose s'est localisée sur les parcours déterminant des cavernes et de l'infiltration. Chez les animaux qui ont reçu le sérum pleural on trouva chez l'un un semis de fins tubercules, chez l'autre quelques tubercules gris dans les poumons, aucune adénopathie, pas de masses caséuses.

M. Péron en conclut que le sérum extrait après coagulation spontanée du liquide pleural de la pleurésie séro-fibrineuse, possède à un moment donné de l'évolution de cette affection, une action thérapeutique heureuse contre l'infection tuberculeuse.

MM. BABÈS et PROCA ont expérimenté un procédé qui consiste dans le traitement des animaux par des doses croissantes de tuberculine aviaire d'abord, de bacilles aviaires, de tuberculine humaine et de cultures atténuées ou mortes de tuberculose humaine, en ayant soin de continuer l'injection de tuberculine, même après l'inoculation des bacilles vivants. Si l'on injecte aux malades tuberculeux 1 à 2 milligrammes de tuberculine, mélangée avec 1 gramme à 3 grammes de sérum d'animaux traités, ils ne réagissent pas, tandis que d'autres tuber-

culeux injectés avec 1 milligramme de tuberculine simple présentent la réaction typique.

Le sérum seul injecté aux tuberculeux, fait disparaître, après une excitation insignifiante, la fièvre; l'appétit et le poids des malades augmentent, à condition toutefois que la tuberculose ne soit pas trop avancée et que le sérum soit administré en quantité suffisante et à des intervalles bien choisis. C'est alors surtout le lupus qui permet bien d'apprécier l'action du sérum; les tubercules, sans présenter une réaction inflammatoire, subissent une névrose manifeste et finissent par s'éliminer.

MM. Babès et Proca ont ensuite essayé leur méthode avec des chiens, des moutons, des ânes. Leurs expériences leur ont permis de conclure que l'on peut guérir la tuberculose par les injections de sérum d'animaux traités, injections répétées plusieurs fois et commencées peu de temps après l'infection. La guérison des animaux traités s'obtient par des doses relativement grandes de sérum; les petites doses sont insuffisantes et semblent aggraver l'infection tuberculeuse.

E. A. DE SCHWEINITZ a communiqué les résultats de ses recherches au Congrès de la tuberculose en 1898. Il commence d'abord par diminuer la virulence du bacille de Koch en le cultivant sur bouillon de bœuf acide. Au bout de quarante générations il n'a plus aucune action sur les cobayes même à forte dose, et en plus les animaux injectés sont vaccinés contre une infection ultérieure. De Schweinitz se base sur ces résultats pour fabriquer un sérum : les cultures de bacilles atténués sont additionnées d'eau distillée et

agitées fortement pendant un certain nombre d'heures. Avec le liquide obtenu on injecte des chevaux, des mulets, des ânes. Au début on a une réaction très marquée, peu à peu les animaux réagissent moins et au bout de dix-huit mois, leur sérum possède une valeur curative. Employé chez les cobayes tuberculeux il abaisse la température et donne une survie notable.

Expérimenté sur l'homme il a donné les résultats suivants : Sur trente-quatre malades dont seize au début, quinze modérément avancés, cinq très avancés ; trente ont eu une amélioration, portant sur l'expectoration, la température, la toux, l'appétit et le poids. Quatre n'ont subi aucune amélioration.

F. NIEMANN, après avoir constaté qu'il n'existe pas d'immunité naturelle pour le singe, la chèvre, le chien, le cobaye, le lapin, le rat et le hérisson et que les animaux les plus susceptibles à l'infection sont les singes et les cobayes, a pu conférer un pouvoir antituberculeux au sérum de ces animaux, au moyen de deux méthodes :

1° Par des inoculations de bacilles tuberculeux atténués ;

2° Par des inoculations de tuberculine ; l'addition de bacilles morts favorise encore la production de substance antituberculeuse.

L'animal dont le sérum devient antituberculeux au plus haut degré est la chèvre de 1 à 2 ans.

GAUTRELET, en 1893, pour préparer un sérum antituberculeux, s'est basé sur ce fait que le bacille de Koch sécrète deux groupes physiologiquement opposés :

A. Toxines hyperthermiques et vaso-constrictives.

B. Leucomaïnes hypothermiques et vaso-dilatatrices.

Et que les différences cliniques de la tuberculose ont pour cause l'action plus ou moins prépondérante de l'un ou de l'autre de ces produits de sécrétion.

Les animaux réfractaires à l'infection tuberculeuse présentent tous un terrain hyperacide, les tuberculeux survivant à leurs lésions présentent tous ce même terrain. Les substances ayant une certaine action sur la tuberculose sont celles qui agissent en acidifiant l'organisme. L'auteur a cherché à reproduire ce terrain hyperacidifié de la façon suivante :

On prépare un sérum rendu aseptique par stérilisation à 58 degrés et contenant 200 grammes de glycérine et 40 grammes d'acide lactique. Le sérum hyperacide est ensemencé avec des cultures très virulentes, et les cultures présentent l'aspect floconneux de la tuberculose aviaire. Cette culture est étendue de quatre fois son poids d'eau distillée et injectée à des lapins jusqu'à obtention de la mort qui se produit toujours avec hypothermie et congestion généralisée. Les auteurs ont donc ainsi un sérum qui contient en milieu acide des toxines hypothermiques et vaso-dilatatrices ; injecté à des animaux, il a paru être préventif vis-à-vis de la tuberculose humaine.

S. ARLOING et L. GUINARD empruntent leurs productions à l'espèce caprine qui se montre relativement rebelle à la généralisation viscérale des bacilles inoculés sous la peau.

Après une imprégnation cutanée progressive et continuée pendant dix mois, chez six chèvres, le sérum de

la chèvre, inoculé avec des bacilles de Koch virulents humains, l'emportait en activité sur les sérums fournis par deux chèvres imprégnées avec de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur ou la tuberculine brute préparée par les auteurs. Les deux sérums étaient égaux comme activité. Comparé au sérum de Maragliano, que nous étudierons plus loin, le sérum formé sous l'influence des inoculations de bacilles ne s'est montré, ni plus, ni moins antitoxique.

D'autres sérums, provoqués par des tuberculines partielles inoculées à trois chèvres, ne possédaient pas au même degré la propriété antitoxique. On peut les ranger dans l'ordre décroissant suivant : 1^o sérum de la chèvre imprégnée de bouillon de culture après la précipitation par l'alcool ; 2^o sérum produit par l'infection d'une décoction de bacilles isolés et lavés ; 3^o enfin sérum de la chèvre imprégnée avec le précipité alcoolique formé dans un bouillon de culture filtrée.

Nous ne voulons pas passer sous silence les expériences d'ARLOING et DESCOS quoique, en réalité, elles fassent plutôt partie des tentatives d'immunisation que des tentatives de sérothérapie. Mais elles se rapprochent par certains points du procédé que nous avons employé, aussi est-il utile d'en parler ici. Ils ont tenté d'immuniser activement des animaux en leur injectant des toxines tuberculeuses, c'est-à-dire de la tuberculine neutralisée par deux à trois volumes de sérum anti-tuberculeux. Ces essais n'ont pas donné de résultats bien favorables, tout au moins pour ce qui est des effets généraux. La survie, lorsqu'elle se produisait, était accompagnée d'un amaigrissement considérable.

LUPAU a fait des essais assez compliqués de sérothérapie antituberculeuse. Il prend des cultures de tuberculose humaine et aviaire, très virulentes, vieilles de trois mois. Chauffées à 58 degrés on obtient une grande quantité de toxine que l'on sépare par filtration. Les bacilles restés sur le filtre sont repris par l'eau glycinée et portés à 100 degrés. Ce liquide est évaporé au 1/10 et filtré. Les liquides T et T' ainsi obtenus sont mélangés et réduits au tiers par l'évaporation dans le vide à 50 degrés et traités par l'alcool absolu en présence du chlorure de sodium, il se forme un précipité que l'on reprend par l'alcool et que l'on dissout dans le liquide T et T'; on a ainsi un sérum *t*. Le liquide qui restait au-dessus du précipité est dialysé pendant deux heures dans un courant d'eau, on obtient ainsi un liquide *t'*. Les liquides sont injectés à des ânes et à des chevaux par voie intraveineuse, et au bout d'un mois on recueille le sang dont on sépare le sérum qui, *in vitro*, serait agglutinant pour le bacille de Koch et bactéricide; il a une action antithermique et détermine la régression des ganglions indurés et la cicatrisation des ulcérations. Dans la tuberculose pulmonaire au début, il paraît agir parfaitement sur la toux, le retour du sommeil, le poids, l'appétit.

Le sérum qui a donné lieu aux travaux les plus nombreux, qui a fait le plus de bruit, tant dans son pays d'origine qu'à l'étranger, est certainement celui du professeur MARAGLIANO. En 1895, il publiait les résultats obtenus dans son laboratoire et dans sa clinique; en 1896, il donna des détails sur le moyen de préparation de son sérum.

Maragliano prépare les substances toxiques destinées à être inoculées aux animaux dont il utilise le sérum, en deux groupes séparés. Dans le groupe A on concentre la culture à 100 degrés au bain-marie, puis on la filtre au Chamberland ; dans le groupe B on filtre au Chamberland la culture non chauffée et on la concentre à vide à une température de 30 degrés. Le produit A contient les protéines provenant du corps des bacilles, le produit B contient les toxialbumines, produit de sécrétion des bacilles qui se détruisent facilement à des températures élevées. Ces toxialbumines produisent de l'hypothermie chez les animaux tuberculeux et chez l'homme, ou l'hyperémie accompagnée de sueurs. A dose suffisante, elles tuent les cobayes avec des phénomènes de collapsus. Cette action est donc l'opposée de celle des protéines. Celles-ci existent en certaines proportions dans le produit B. Si on fait disparaître les toxialbumines, par la chaleur à 100 degrés, l'action hypothermique fait place à de l'hyperthermie.

Les cultures ne contenant pas la même quantité de principes actifs, Maragliano a réduit les liquides A et B à une toxicité constante. L'unité toxique est la quantité qui tue un poids égal de cobaye sain et les liquides A et B sont concentrés de façon que chaque centimètre cube contienne cent unités toxiques, sur 100 grammes de cobaye sain.

Le liquide inoculé aux animaux qui doivent fournir le sérum est un mélange de trois parties de A et d'une partie de B. On commence par inoculer deux milligrammes par kilogramme de poids de l'animal, et l'on augmente d'un milligramme par jour et par kilo-

gramme, jusqu'à 40 ou 50 milligrammes par kilogramme ; après quoi, on inocule toujours la même quantité. Au bout de six mois, les animaux sont immunisés ; ce sont des chiens, des ânes et des chevaux. Trois ou quatre semaines après la cessation du traitement, il ne reste plus en circulation de matériaux toxiques injectés ; c'est alors qu'on pratique la saignée et qu'on recueille le sérum.

Avant d'exposer sa méthode en détail, Maragliano en avait étudié l'action biologique et thérapeutique.

Sur la température, il n'a aucune action pyrétogène si on l'emploie aux doses de 2 centimètres cubes, certains sujets le supportent jusqu'à 25 centimètres cubes ; pas d'action sur l'appareil circulatoire ; dans le sang, augmentation des leucocytes, globules rouges et hémoglobine ; il ne détermine ni glycosurie, ni albuminurie ; il agit enfin très favorablement sur la nutrition en général.

Sur les tuberculeux fébricitants, les premières injections déterminent parfois une petite élévation, puis la température baisse ; chez les malades qui ont peu ou pas de fièvre, il n'en détermine jamais. Il modifie en général au bout d'un mois les foyers pulmonaires : plus de râles, la toux cesse peu à peu, les expectorations diminuent et bientôt les bacilles disparaissent.

Maragliano donne alors les résultats de son traitement qu'il a appliqué à quatre-vingt-trois malades ; quarante-cinq, étaient tuberculeux, à foyers peu étendus ; apyrétiques ou légèrement fébricitants ; vingt-cinq qui ont subi le traitement méthodique et complet, sont guéris ; les autres, seize ont été améliorés.

Quatorze malades étaient atteints de broncho-pneumonie tuberculeuse avec peu d'associations microbiennes ; ils ont tous été améliorés, quelques-uns notablement. Neuf portaient des cavernes ; trois ont été améliorés ; quatre sont restés stationnaires ; deux sont morts.

Au Congrès de la tuberculose en 1898, Maragliano a indiqué le moyen d'extraire tous les principes toxiques du bacille de Koch au moyen d'extraits aqueux, de cette façon on n'est pas gêné par le mélange des protéines et des différentes substances du milieu de culture, et on écarte ainsi toute matière étrangère au bacille.

Chez les animaux, Maragliano est arrivé aux résultats suivants : chez les cobayes sains, 1 gramme de sérum protège 1 kilogramme de cobaye sain contre la quantité mortelle de tuberculine ; chez les cobayes tuberculeux, le sérum les protège contre la quantité de tuberculine qui les tue : chez l'homme tuberculeux, le minimum de tuberculine, qui donne la fièvre à un tuberculeux apyrétique, est neutralisé par 1 centimètre cube de sérum thérapeutique.

De plus, *in vitro*, le sérum serait bactéricide à l'égard du bacille de Koch. En ensemençant avec du bacille tuberculeux du sérum normal de cheval et du sérum thérapeutique, après les avoir portés à 55 degrés ou 60 degrés, pour les dépouiller de leur pouvoir bactéricide naturel, le développement se produit dans le sérum normal, mais non dans le sérum thérapeutique.

Les applications aux malades ont donné les résultats suivants :

1^o Effets sur les phénomènes et symptômes locaux. Disparition des lésions humides dans 25 pour 100 des cas, sclérose des foyers humides avec persistance de la matité à la percussion, même après la guérison actuelle.

2^o Effets sur le poids du corps. Dans 62 pour 100 des cas, le malade a gagné du poids, et seulement du surcroît d'alimentation, si le malade se nourrit davantage c'est grâce à une impulsion donnée à son organisme, impulsion qui est due au sérum.

3^o Effets sur la fièvre (*alla prova del fuoco*, dit Maragliano). L'action antithermique du sérum n'est pas immédiate ; elle ne se révèle que progressivement et par lysis. Il y a des cas dans lesquels la température étant très élevée, ne tombe que sous une injection de 5 à 10 centimètres cubes ; reste abaissée 2 ou 3 jours pour se relever à nouveau.

4^o Effets sur la diminution du nombre des bacilles. Maragliano attache une grande importance à la numération des bacilles, qui se réduit quelquefois à 0 (33 pour 100 des cas). Il est évident que pour les faire disparaître complètement de l'excréta il faut un temps d'autant plus long que le cas est plus grave.

Au point de vue clinique on peut diviser les tuberculeux en six catégories :

1^o Malades avec lésions destructives et cavernes, 93. Comme résultats du traitement : guérisons apparentes, 7 ; améliorations notables, 35, stationnaires, 34 ; morts, 17.

2^o Malades avec lésions destructives, mais sans cavernes, 85. Résultats : guéris, 9 ; améliorés, 45 ; stationnaires, 24 ; morts, 7.

3° Malades avec lésions diffuses et fièvre : 104. Résultats : guéris, 7 ; notable amélioration, 55 ; stationnaires, 32 ; morts, 10.

4° Malades avec lésions diffuses et sans fièvre : 43. Résultats : guéris, 2 ; améliorés, 30 ; stationnaires, 10.

5° Malades avec lésions circonscrites et avec fièvre : 54. Résultats : guéris, 20 ; améliorés, 31 ; stationnaires, 3.

6° Malades avec lésions circonscrites, sans fièvre, 33. Résultats : guéris, 22 ; améliorés, 9 ; stationnaires, 2.

Dans la plupart des cas, le diagnostic avait été étayé sur l'examen bactériologique des crachats.

En résumé le sérum tuberculeux fait tomber la fièvre, diminue les phénomènes locaux et le nombre des bacilles, il provoque une augmentation de poids, il a amélioré 91 pour 100 des cas, il est absolument inoffensif et peut être employé dans toutes les formes de tuberculose.

Le sérum de Maragliano a été expérimenté par de nombreux auteurs.

De RENZI constate qu'à un moment donné du traitement par le sérum de Maragliano, aucune dose de tuberculine n'est capable de déterminer une élévation de température chez les traités.

ERMANO, atteint de tuberculose avec fièvre et bacilles dans les crachats, s'est traité par le sérum de Maragliano. Bientôt la fièvre disparut, il augmenta de poids et, au bout de quatre mois, on ne retrouvait plus les bacilles. Il se considère comme guéri.

TERRILE rapporte le cas d'un enfant atteint de lupus du dos de la main guéri par le sérum.

NASCIMBENE communique 17 cas de tuberculose pulmonaire traités par la sérothérapie avec 8 améliorations très notables, 4 guérisons définitives, 2 insuccès.

PUCCI a traité 4 tuberculeux par le sérum : ils paraissent guéris actuellement.

SCIOLLA a étudié le sérum au point de vue expérimental, il exerce une influence favorable sur l'évolution de la tuberculose de l'animal; principalement dans les formes lentes. L'action du sérum est surtout très efficace quand il est mis en contact avec les bacilles; il agit non seulement sur la virulence des bacilles, mais il possède aussi une action antitoxique. Il neutralise les substances élaborées par les microbes.

De BERNARDI soigne un de ses parents avec le sérum de Maragliano; la toux est supprimée, le poids augmente de 1.800 grammes.

MOGGI présente un malade tuberculeux fébricitant complètement guéri. CATTANEO rapporte un cas traité avec succès à la clinique de Padoue.

CASARINI l'a employé chez plusieurs malades; quelques-uns, trop avancés, n'ont pas eu bénéfice du traitement; 4 au début ont été guéris.

CRESCIMANNO cite un cas de tuberculose pulmonaire et laryngée; sous l'action du sérum, les symptômes de broncho-pneumonie s'amendent et l'ulcération du larynx se cicatrise.

D'ANDEOLI rapporte un cas très grave de tuberculose avec infections secondaires et albuminurie. Le traitement de Maragliano amène une amélioration progressive et totale.

En France, BLAISE perd le premier novembre un malade qu'il traite par le sérum de Maragliano depuis le vingt-deux octobre.

VIDAL publie 4 cas traités par le sérum : 3 après améliorations passagères ont été suivis de mort ; un quatrième qui avait des bacilles dans les crachats et des craquements humides est complètement guéri par 16 centimètres cubes de sérum.

REYNIER traite des tuberculeux avec 1 à 2 centimètres cubes par jour ; dans les cas fébriles il donne 10 centimètres cubes de sérum d'emblée. Il observe une légère élévation de température, après l'administration de doses élevées ; en général il y a diminution de la fréquence du pouls, augmentation de la pression artérielle, de l'appétit et du poids, atténuation des signes stéthoscopiques.

GRENIER DE CARDENAL à Lyon, dans le service de M. le professeur Teissier a eu 6 guérisons. Mais il conclut que le sérum quoique antithermique est infidèle et parfois dangereux.

FROENKEL et BRONSTEIN confirment les recherches théoriques de Maragliano. Pour eux l'extrait glycéринé de bacille tuberculeux ne contient pas toute la toxine. On peut extraire d'une culture plusieurs substances toxiques.

1° Une toxalbumine, détruite à 55°-60° ; sécrétée par le bacille qui l'abandonne en milieu nutritif ;

2° Une toxo-protéine liée aux corps bacillaires et qui résiste à l'ébullition.

On peut substituer à ces deux toxines un produit plus fixe et plus actif, la toxine précipitée par l'alcool.

Ils inoculent ces diverses substances, en ajoutant les corps bacillaires dégraissés, à un cheval, chez qui ils produisent une antitoxine tuberculeuse. Le sérum de cet animal est antitoxique ; ils dosent ce pouvoir antitoxique en neutralisant la dose mortelle de toxine chez le cobaye sain, en protégeant le cobaye tuberculeux contre la dose minima de toxine, en empêchant la réaction de l'organisme humain à la suite d'une injection de tuberculine. Le sérum présente en outre nettement la propriété bactéricide.

D'autre part ils font des expériences concernant les toxalbumines et les toxo-protéines du bacille de Koch, sur cent-quarante-cinq cobayes. Elles ont pleinement confirmé les résultats du professeur de Gênes dont la tuberculine aqueuse (expériences que nous avons cité plus haut) est supérieure à la tuberculine glycinée de Koch ; elle est plus active et provoque moins de phénomènes secondaires.

Au congrès de Madrid, en 1903, Maragliano a publié la suite de ses travaux non seulement sur la sérothérapie, mais aussi sur l'immunité active. Il possède des vaches, des chevaux, des ânes, des chiens, des moutons qui sont complètement immunisés contre la tuberculose et quelques-uns d'entre eux depuis cinq ans. Il a aussi des lapins auxquels il peut injecter impunément des cultures de tuberculose humaine, qui tuent les témoins en vingt ou trente jours. Il obtient cette immunité active par des injections sous-cutanées soit de cultures vivantes et virulentes, soit de cultures mortes et desséchées, soit même d'extraits de bacilles.

MARAGLIANO se demande si l'homme est susceptible

d'acquérir l'immunité active ou passive. Pour ce qui concerne l'immunité passive conférée par le sérum des animaux préparés, il est très affirmatif. Il a vu maintenant un grand nombre de malades chez lesquels, sous l'influence du sérum, le processus tuberculeux rétro-cédait, en même temps que les substances protectrices de leur sang s'accroissaient. Plusieurs sont guéris depuis dix ans sans qu'il y ait eu récédive.

FIGARI, dans le laboratoire de Maragliano, obtient des résultats positifs en nourrissant des lapins et des cobayes avec des caillots de sang d'animaux immunisés contre la tuberculose. Il donne à des cobayes chaque jour, avec leur nourriture, 3 grammes d'une poudre obtenue par la dessiccation du sang d'animaux immunisés (veau, cheval). Le sang de ces cobayes, qui n'agglutinait pas le bacille tuberculeux avant le traitement, agglutine à $1/5^e$ après 25 jours de traitement et $1/10^e$ après 85 jours. Ces cobayes résistent mieux que les témoins aux injections de toxine tuberculeuse.

Avant de citer les dernières expériences faites sur le sérum de Maragliano par MM. Figari et Porini, il est nécessaire de parler du sérum de VIQUERAT présenté en 1896 dans *Centralblatt für Bakteriologie*, ce n'est qu'une variété du sérum du professeur de Gênes, mais l'auteur choisit comme animal de passage le vieux mulet. Une injection de 20 centimètres cubes de bouillon de culture du bacille tuberculeux dans la veine jugulaire du mulet produit un processus tuberculeux miliaire des poumons. Ce processus dure trois mois et, dix jours plus tard, on n'aperçoit plus aucune trace de tubercules ni de bacilles.

Viquerat prétend que la femelle seule est capable de produire les antitoxines. Les propriétés de ce nouveau sérum sont les suivantes :

Il ne provoque jamais de hautes températures, même à hautes doses sur les animaux tuberculeux. Il ne produit pas d'hyperémie, ni d'inflammation des foyers tuberculeux. Pas de nécrose. Les masses caséeuses se résorbent. Le poids augmente.

Viquerat n'a expérimenté que sur les animaux. Cowel, Siniaver ont expérimenté sur l'homme, le sérum paraît dangereux à manier et ne donne aucun succès bien positif, même pas d'amélioration qui puisse être réellement attribuée au sérum.

En 1906, FIGARI et PORINI ont montré que les cobayes injectés sous la peau avec des bacilles vivants et virulents émulsionnés dans du sérum physiologique ou du sérum de cheval normal, meurent rapidement de tuberculose généralisée. Ceux qui reçoivent des bacilles émulsionnés dans du sérum de chèvre, préalablement traitée par l'extrait aqueux de bacilles vivants, n'ont que des lésions ganglionnaires. Les bacilles, dans le deuxième cas, auraient donc subi une atténuation par leur mélange avec le sérum.

Une autre démonstration de cette atténuation est fournie par des expériences de culture. A une série de tubes contenant même quantité de bouillon glycé-riné, on a ajouté en même proportion du sérum de cheval normal, du sérum de cheval immunisé par la méthode de Maragliano, du sérum de vache immunisée par l'extrait aqueux de bacilles vivants. Tous ces tubes ont été ensemencés avec des bacilles tuberculeux. Au

vingt-quatrième jour, les tubes additionnés de sérum de vache immunisée ne montraient aucun développement de bacilles, les autres présentaient une fine pellicule à la surface du liquide, plus marquée dans les tubes contenant du sérum de cheval normal que dans les autres.

KARWACKI a publié dernièrement une longue étude où il donne les résultats de ses expériences sur le sérum de Maragliano. Il a eu de nombreuses améliorations et guérisons dans les tuberculoses pulmonaires au début.

Ce ne sont là évidemment que des faits d'attente, mais qui encouragent l'école de Maragliano à persister dans l'étude du sérum du maître.

V

Sérum d'animaux immunisés avec des extraits
d'organes tuberculeux.

Jusqu'en 1905, on n'avait fait que des tentatives d'immunisation active par les extraits d'organes tuberculeux. S. ARLOING et BANCEL, qui ont étudié cette question, avaient pu obtenir par ce moyen des produits pyrétogènes différents de la tuberculose à la fois par la rapidité de la réaction et par les détails de la courbe thermique. MM. RODET et RIMBAUD sont les premiers qui aient tenté d'appliquer cette méthode à la sérothérapie. Les ganglions tuberculeux étant un lieu de désintégration et de destruction des bacilles, les auteurs ont pensé qu'on pourrait trouver dans ces organes les produits anti-infectieux qui sont inhérents aux bacilles, en même temps que devaient s'y former des anticorps spécifiques. MM. Rodet et Rimbaud ont donc préparé des extraits de ganglions tuberculeux ; ces ganglions sont recueillis sur des cobayes à des stades plus ou moins avancés d'une tuberculose expérimentale. Les ganglions sont finement disséqués, puis broyés. On a ainsi une pulpe que l'on émulsionne dans l'eau stérilisée et à laquelle on ajoute 1/10 d'essence de thym. Puis les extraits sont laissés trois ou quatre jours à l'étuve à 37 degrés. Les extraits sont dénués ou à peu près de toxicité ; cependant, donnés à certaines doses et à cer-

tains intervalles, ils troublent assez profondément la nutrition.

On injecte ces extraits à des chèvres, on recueille leur sérum qui est doué de propriétés spécifiques. Les propriétés sont complexes : les unes s'adressent à la substance ganglionnaire, d'autres sont antibacillaires.

Le sérum donné comme matière curative, ne s'est pas montré, plus que les extraits ganglionnaires eux-mêmes, capable d'empêcher l'infection tuberculeuse ; mais, dans la plupart des expériences, il l'a modérée. Il n'a jamais paru toxique, aussi pourrait-on l'employer à doses plus élevées. Mais de toutes façons il possède un certain degré de propriété anti-infectieuse, et s'il ne s'est pas montré meilleur que les sérums des prédécedents expérimentateurs, il paraît aussi bon au point de vue du pouvoir anti-infectieux.

VI

Sérum d'animaux immunisés avec des bacilles voisins du bacille tuberculeux.

MM. Rodet et Rimbaud ont fait dernièrement des essais de sérothérapie antituberculeuse au moyen d'un bacille acido-résistant. Il s'agit ici du bacille de la phléole (Timothe-bacillus de Moeller) qui, ainsi que l'a démontré Cantacuzène, donne un processus très semblable aux lésions tuberculeuses vraies, mais avec cette caractéristique que l'évolution en est très bénigne et rétrocede toujours, d'où l'on peut conclure que ce bacille est beaucoup plus facilement dissocié dans l'organisme, résorbé, assimilé que ne l'est le bacille de Koch lui-même.

Le bacille de la phléole n'est-il pas assez voisin du bacille de Koch, les produits qu'il élabore ne se rapprochent-ils pas assez de ceux de ce dernier pour qu'il soit susceptible de conférer une certaine immunité à l'égard de la tuberculose avec la circonstance favorable de son innocuité.

L'animal choisi pour fournir le sérum a été la chèvre et les épreuves de la valeur antituberculeuse de son sérum ont été faites sur le cobaye.

Les auteurs sont arrivés aux conclusions suivantes :

Le bacille acido-résistant de la phléole peut être administré à la chèvre en injections intraveineuses,

même à doses assez élevées ; il détermine des troubles mais passagers.

Le sérum d'une chèvre traitée par une série d'injections intraveineuses de ce bacille, donné à des cobayes tuberculisés, a été sans influence nette sur l'évolution de la tuberculose expérimentale.

DEUXIÈME PARTIE

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

I

Essai de sérothérapie antituberculeuse et antituberculineuse

Nous voyons donc par cette revue rapide des travaux faits jusqu'à ce jour sur la sérothérapie antituberculeuse que les méthodes n'ont pas manqué et que plusieurs auteurs ont obtenu des résultats encourageants, quels que soient les moyens employés. Mais en général on ne s'est adressé qu'à un seul des agents tuberculeux, soit à la toxine seule, soit au bacille et on a fait tantôt des sérums antituberculeux, tantôt des sérums antituberculineux. Nous avons pensé qu'il serait peut-être possible de synthétiser ces deux modes thérapeutiques pour lutter à la fois contre les deux agents d'infection, bacilles et toxines, et nous avons cherché à posséder un sérum qui soit à la fois antituberculeux et antituberculineux. Telle est l'idée directrice de la méthode que nous avons employée.

Plusieurs voies expérimentales s'offraient à nous pour diriger nos essais : nous avons d'abord choisi,

comme matière première d'immunisation, non le bacille de Koch cultivé sur pomme de terre, mais le bacille tuberculeux homogène d'Arloing, cela pour plusieurs raisons : les émulsions de bacilles de Koch sur pomme de terre ne sont jamais parfaites et on risque d'injecter sous la peau des paquets de bacilles qui créent des lésions locales, ou bien encore, si on fait des injections intraveineuses, de donner une infection générale trop intense, contre laquelle l'animal n'a pas le temps de réagir. Ensuite il est souvent nécessaire d'atténuer la virulence du bacille tuberculeux, tandis que nous avons là un bacille peu virulent, cultivé en cultures homogènes et semblant de prime abord remplir toutes les conditions nécessaires à une immunisation.

Pour agir sur le bacille tuberculeux homogène et en extraire la toxine nécessaire à nos expériences, nous aurions pu employer tous les moyens habituels de préparation des tuberculines (alcool, chloroforme, éther, broyage, etc.); nous avons préféré user d'un procédé moins brutal, la bactériolyse, qui a l'avantage de mettre en évidence, en même temps, toutes les matières toxiques du bacille (protéines, toxones, toxalbumines et autres substances encore inconnues).

Nous avons choisi comme animal de passage la chèvre qui est très rebelle à l'infection tuberculeuse et par conséquent grande productrice d'antitoxine.

Nous avons donc préparé un sérum bactériolytique par injections de cultures homogènes à la chèvre, ce sérum possède déjà deux propriétés, il est bactériolytique et antitoxique.

Nous avons mélangé sérum de chèvre traitée et

cultures homogènes en parties égales, pour obtenir les toxines du bacille.

Enfin, nous avons injecté ce mélange à d'autres chèvres et nous avons recueilli leur sérum dont nous nous sommes servi pour traiter des cobayes et des lapins.

S'il nous fallait maintenant classer notre méthode dans la revue générale que nous avons esquissée plus haut, nous serions assez embarrassé. De plus en plus on tend à faire du bacille homogène d'Arloing un saprophyte, un bacille para-tuberculeux (selon l'expression de Potet), alors il nous faudrait ranger nos essais à côté de ceux de Rodet et Rimbaud avec le bacille de la phléole. Mais, d'autre part, nous injectons à la chèvre des produits solubles combinés à des corps bacillaires, de sorte que nous nous rapprochons aussi des sérums étudiés dans le chapitre III (Maraigliano, Lupau, Arloing et Guinard, Babès et Proca). En un mot, nos expériences participent à la fois des deux méthodes sans toutefois s'en rapprocher, puisqu'elles n'ont pas été tentées jusqu'ici.

II

Production d'un sérum bactériolytique pour les bacilles tuberculeux homogènes par injections de cultures homogènes à la chèvre

Nous employons des cultures de tuberculose homogène au bouillon glycérimé âgées de vingt jours, et nous avons inoculé ces cultures à la chèvre de la façon suivante : le premier jour, 5 centimètres cubes en injection sous-cutanée à la partie interne de la cuisse ; le deuxième jour, 10 centimètres cubes ; le troisième jour, 15 centimètres cubes et ainsi de suite pendant quinze jours en augmentant de 5 centimètres cubes chaque jour, jusqu'à concurrence de 50 centimètres cubes. La chèvre est laissée dix jours en repos, au bout de ce temps on fait une saignée de 200 centimètres cubes.

Pour apprécier le pouvoir antitoxique du sérum ainsi obtenu, nous nous sommes servi de la séro-agglutination ; c'est d'ailleurs la méthode suivie par Maragliano, à Gênes, et par Koch, à Berlin, qui a vérifié ainsi les effets du traitement toxinothérapique avec ses tuberculines.

A. Mis en présence d'une culture de tuberculose homogène datant d'un mois, il agglutine très nettement dans des limites très larges depuis $1/10$ jusqu'à $1/200$. Au-dessus, l'agglutination est encore moins nette et disparaît bientôt.

B. Les bacilles agglutinés, examinés au microscope au bout de vingt-quatre heures, sont complètement déformés. Ils sont devenus minces, très petits et prennent difficilement le Ziehl, quelques-uns même se recolorent par le bleu de méthylène.

III

Produits hyperthermisants spécifiques obtenus par action d'un sérum bactériolytique sur des bacilles homogènes.

Avant de se servir des produits hyperthermisants obtenus en mélangeant du sérum de chèvre traitée et des bacilles homogènes, il était utile de savoir au juste quelle était l'action du sérum seul et des cultures homogènes pures ou filtrées inoculées au cobaye tuberculeux :

1 centimètre cube de sérum injecté sous la peau d'un cobaye tuberculeux ayant une température rectale moyenne de $37^{\circ}4$ ne donne aucune réaction thermique. De la neuvième à la vingt-quatrième heure, la température s'est maintenue à $37^{\circ}2$.

Une culture homogène pure en eau glycinée datant d'un mois, injectée sous la peau à la dose de 1 centimètre cube, donne une réaction thermique sensible dès la sixième heure. La température moyenne du cobaye était de $37^{\circ}2$, elle s'élève à $38^{\circ}4$ à la septième heure, mais elle ne se maintient ainsi que jusqu'à la neuvième heure où elle redevient normale.

L'injection d'une culture homogène filtrée, obtenue dans les mêmes conditions, donne également la même réaction avec les mêmes caractères de brièveté.

Voyons maintenant quelle est l'action du mélange de sérum bactériolytique et de cultures homogènes :

I. — Un mélange à parties égales de sérum de chèvre et de cultures homogènes de bacille de Koch, injecté sous la peau d'un cobaye tuberculeux, au bout de dix-huit heures de mise en présence, donne une élévation de température commençant à la neuvième heure (de 37°5 à 38°4); cette élévation se maintient jusqu'à la douzième heure. Puis, vers la vingt-quatrième heure, on constate une nouvelle élévation de température, se maintenant jusqu'à la quarante-cinquième heure avec quelques petites oscillations négligeables. C'est seulement quarante-huit heures après l'injection que la température redevient normale.

Ce même mélange, injecté dans les mêmes conditions à un cobaye neutre non tuberculeux, ne donne aucune élévation thermique.

II. — Le mélange de sérum et de culture dans les mêmes proportions, chauffé à 100 degrés, donne une élévation de la température seulement sensible au bout de la quarantième heure, mais se maintenant pendant trente-cinq heures.

III. — Après centrifugation, le mélange inoculé à un cobaye ayant déjà servi à l'expérience I, ne donne qu'une élévation de température peu appréciable.

IV. — Le mélange filtré sur bougie Chamberland n° 9 donne une réaction thermique sensible à la troisième heure (38 degrés à 39°5) mais excessivement fugace et disparue dès la neuvième heure.

V. — En faisant varier les proportions de sérum et de culture, il semble que le mélange le plus actif soit celui employé dans les expériences précédentes; néanmoins nous avons obtenu quelques résultats intéressants avec un mélange d'un tiers de sérum bactériolytique pour deux tiers de culture, mais l'élévation de la température au lieu de se faire en deux temps comme précédemment (expérience I) a lieu en une fois et dure six heures seulement. Ce même mélange, réinoculé au même cobaye cinq jours après, donne

encore une petite réaction thermique. Ce mélange est donc beaucoup moins actif que le mélange à parties égales.

En résumé nous avons obtenu des produits hyperthermisants assez complexes, analogues à la tuberculine, mais donnant une élévation de température en deux temps. Il semble donc que nous ayons deux produits, l'un qui donne une réaction thermique environ trois heures après l'injection, et qui est détruit par la chaleur à 100 degrés, l'autre qui agit à plus longue échéance, et qui ne passe pas à travers les filtres, par conséquent est encore contenu dans les débris des corps bacillaires.

Une première injection accoutume l'animal qui réagit moins ou pas à une deuxième injection.

IV

Essai de préparation d'un sérum antituberculeux et antituberculeux par injection du mélange (bacilles homogènes + sérum = aa) à la chèvre.

Nous avons injecté le mélange de bacilles homogènes et de sérum en parties égales à deux chèvres. L'une fut traitée tous les jours pendant neuf jours avec 5 centimètres cubes du mélange, et saignée le dixième jour. L'autre reçut également des injections de 5 centimètres cubes, mais seulement tous les quatre jours, jusqu'à concurrence de 5 centimètres cubes; au bout de ce temps elle fut saignée.

Dans les deux cas, le sérum ainsi recueilli possède un pouvoir antitoxique élevé. De même que pour le sérum bactériolytique, nous avons essayé de l'apprécier par l'agglutination. Son pouvoir agglutinant est très net jusqu'à 1/300, mais disparaît au-dessus.

In vitro, ce sérum nous a donné les résultats suivants :

Mélangé à des bacilles de Koch cultivés sur pomme de terre et injecté sous la peau d'un cobaye après huit heures de mise en présence, il ne donne aucune réaction thermique et au bout de dix jours on ne constate pas de ganglions correspondant au lieu d'injection.

Ensemencé avec du bacille de Koch très virulent, ce sérum ne donne aucune culture.

In vivo, les résultats n'ont pas été aussi nets et

si nous avons eu quelques survies au point de vue curatif, les essais de traitement préventif ont été absolument nuls. Aussi nous grouperons nos tentatives en deux catégories en citant seulement quelques-unes de nos expériences :

A. — Essais de traitement préventif.

1° Trois cobayes injectés tous trois pendant quinze jours avec 1 centimètre cube de sérum supposé antituberculeux.

Au bout de ce temps, ils sont inoculés avec des ganglions tuberculeux caséux, un autre cobaye qui n'a pas reçu de sérum est inoculé avec le même ganglion et placé dans la même cage.

Quinze jours après l'inoculation, deux cobayes sont déjà morts, le témoin meurt trois semaines après, un autre cobaye qui avait été traité par le sérum a encore vécu huit jours après le témoin. Donc, résultat absolument négatif.

2° Un lapin reçoit chaque jour pendant huit jours 5 centimètres cubes de sérum. Quatre jours après la dernière injection, inoculation de tuberculose humaine. Le poids de l'animal qui, au début de l'expérience, était de 2kg. 380, baisse peu à peu pour arriver à 1 kg. 800 et la mort se produit au bout d'un mois et demi. A l'autopsie, à part des ganglions caséux, on ne trouve de lésions tuberculeuses nettes que dans le poumon droit qui est farci de granulations.

3° Deux lapins sont placés dans la même cage ; l'un reçoit, pendant quatre jours de suite, 5 centimètres cubes de sérum, l'autre sert de témoin. Vingt-quatre heures après la dernière injection, on inocule les deux animaux sous la peau avec une culture très virulente de tuberculose humaine.

Les deux lapins meurent tous deux au bout de trois semaines, à quelques jours d'intervalle. On trouve de grosses lésions caséuses locales, des poumons très granuleux. La

réinoculation à un cobaye d'un des ganglions donne, au bout de peu de temps, des manifestations tuberculeuses. L'examen microscopique montre de nombreux bacilles.

Il serait inutile de détailler des expériences plus nombreuses, car toutes ont à peu près eu les mêmes résultats, absolument négatifs dans tous les cas.

B. — Essais de traitement curatif.

1° Deux cobayes sont inoculés, un sous la peau, l'autre dans le péritoine avec une émulsion de tuberculose humaine.

Dix jours après on commence les injections de sérum antituberculeux, 1 centimètre cube chaque jour pendant un mois. Un mois et demi après le début des injections on sacrifie les deux animaux, qui, à part les ganglions indurés, ne présentent aucune lésion tuberculeuse, cependant l'un d'eux présente des granulations sur le foie et la rate.

2° Trois lapins sont inoculés le même jour avec des ganglions tuberculeux provenant d'un cobaye mort la veille.

Cinq jours après l'inoculation on injecte chaque jour, pendant cinq jours, dans le sang de deux d'entre eux, 1 centimètre cube de sérum.

Le troisième sert de témoin.

Au bout de vingt jours, un des lapins traités par le sérum meurt sans avoir diminué de poids. A l'autopsie on trouve les poumons granuleux, mais aucune autre lésion.

Le témoin meurt un mois après l'inoculation, très tuberculeux.

Le lapin restant a été traité pendant quinze jours par des injections de sérum (1 centimètre cube). On a arrêté huit jours, puis repris une série de 15 injections. Il a un peu diminué de poids au début, mais a repris par la suite, puis a diminué de nouveau et est mort quatre mois après l'inoculation, sans présenter de grosses lésions tuberculeuses.

3° Deux lapins sont inoculés avec des cultures de tuberculose humaine.

L'un sert de témoin.

L'autre est injecté avec du sérum, tous les jours 1 centimètre cube. Légère survie sur le témoin. A l'autopsie, mort avec grosses lésions caséeuses locales. Granulations sur le foie et le péritoine.

4° Deux lapins sont inoculés tous deux avec des ganglions tuberculeux.

L'un reçoit, pendant dix jours, 1 centimètre cube de sérum.

L'autre sert de témoin. Il meurt au bout d'un mois avec pleurésie et péricardite. Granulations aux poumons. Gros abcès de la cuisse droite ne contenant pas de bacilles.

Le lapin traité meurt deux mois après avec des lésions ganglionnaires locales, mais rien aux poumons.

5° Deux cobayes inoculés tous deux le même jour avec le même ganglion tuberculeux sont placés dans la même cage.

L'un sert de témoin.

L'autre reçoit du sérum antituberculeux pendant six jours, à deux jours d'intervalle, une fois 1 quart de centimètre cube, une fois 1 demi-centimètre cube, une autre fois 1 centimètre cube.

Aucune réaction thermique aux inoculations.

Le témoin meurt un mois après avec des lésions caséeuses généralisées. Le cobaye traité meurt un mois et demi après le témoin, il ne présente rien aux poumons, simplement le foie et la rate un peu granuleux. La réinoculation d'une parcelle du foie à un autre cobaye ne donne pas de manifestations tuberculeuses.

A l'examen microscopique d'un frottis de rate on ne trouve pas de bacilles.

6° Cinq cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse droite avec ganglions, rate, foie et poumon d'un autre cobaye tuberculeux.

Huit jours après on constate des ganglions locaux et on commence les inoculations à trois d'entre eux, les deux autres servant de témoin.

L'un des cobayes traités meurt huit jours après, avec un peu d'œdème local, un gros ganglion, de la cholécystite.

Les deux témoins meurent trois semaines après l'inoculation, à quelques jours d'intervalle. Les deux autres cobayes sont traités tous les deux jours pendant deux mois par 1 centimètre cube de sérum. L'un baisse rapidement de poids, puis se maintient et meurt un mois après les témoins. L'autre garde son poids, augmente même à un moment, puis meurt deux mois après les témoins. L'autopsie n'a pas été faite.

7° L'inoculation de quatre cobayes avec une culture de tuberculose humaine.

Deux servent de témoins. Deux sont inoculés pendant deux mois avec du sérum, tous les deux jours 1 centimètre cube. En moyenne, la durée de la vie des cobayes témoins a été de quarante-huit jours, celle des cobayes traités par le sérum soixante-dix-sept jours.

Au point de vue des lésions, chez les témoins on trouve poumon, plèvres, péricarde très tuberculeux. De même pour la rate et les ganglions qui sont caséux. Chez les animaux traités, quelques ganglions petits non caséux, quelques granulations pulmonaires.

En résumé, le traitement curatif a donné quelques résultats, si minimes qu'ils soient. Nous avons eu en général de la survie chez les cobayes traités et une moins grande intensité des lésions.

CONCLUSIONS

I. Les injections de bacilles homogènes à la chèvre ont rendu son sérum bactériolytique pour ces bacilles.

II. Cette bactériolyse met en liberté des produits analogues à la tuberculine (hyperthermisants pour les tuberculeux, etc.).

III. A l'aide de ces produits injectés en même temps que des bacilles eux-mêmes nous avons tenté de rendre antituberculeux et antituberculeux le sérum d'une autre chèvre.

IV. *In vitro* ce sérum s'est montré bactéricide pour le bacille de Koch, mais *in vivo* il n'a eu aucun effet préventif et au point de vue curatif, il a seulement donné de la survie aux animaux.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

J. COURMONT.

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 Janvier 1907.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREOLI, Un cas de tuberculose traité par le sérum de Maragliano (Union médicale du Canada, janvier 1890).
- ARLOING (S.), Leçons sur la tuberculose, 1892.
- Vaccination du veau contre la tuberculose (Congrès de la tuberculose, 1905 ; Lyon Médical, 1891 ; Société de Biologie, 9 novembre, 13 juillet 1901).
- ARLOING (F.), L'immunisation tuberculeuse (Congrès pour l'avancement des sciences, Lyon, 1908).
- ARLOING et DESCOS, Toxines de la tuberculine et action sur le développement de la tuberculose expérimentale (Société de biologie, décembre 1901, janvier 1902 et Journal de physiologie, janvier 1902).
- ARLOING et DUMAREST, Société de Biologie, 1898, p. 837.
- ARLOING et GUINARD, Essai de sérothérapie antituberculeuse (Congrès français de médecine, 1900).
- ARLOING, MOUSSU, ROSSIGNOL, Essai de vaccination et de sérothérapie (Congrès de la tuberculose, 1905).
- ARGENTO, Cinq cas traités par le sérum de Maragliano (Congrès de médecine interne, Rome, 1895).
- ASCENZI, Trois cas traités par la sérothérapie (Congrès de médecine interne, Rome, 1895).
- AUCLAIR, Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain (thèse, Paris, 1897).
- Les poisons du bacille tuberculeux humain, la dégénérescence caséuse (Revue de la tuberculose, 10 juillet 1898).
- La nature du processus tuberculeux éclairée par l'étude des poisons du bacille de Koch (Revue de la tuberculose, 1905).
- Recherche sur les poisons microbiens (Archives de médecine expérimentale, novembre 1903).
- BABÈS, Essais de traitement de la tuberculose par injection

- de sérum de chiens rendus réfractaires à la tuberculose (Congrès de la tuberculose, 1893).
- BABÈS et PROCA, Sérothérapie de la tuberculose (Académie des sciences, 6 janvier 1906).
- BAER, Le traitement des tuberculoses (Congrès de la tuberculose, 1906).
- BAIL, Action toxique des bacilles tuberculeux chez le cobaye (Wiener. Klin. Woch., 16 novembre 1905, et Bulletin de l'Institut Pasteur, 30 janvier 1905).
- BAIL, Pouvoir bactéricide du sérum (Deutsch. Med. Woch., 9 novembre 1905, et Bull. de l'Institut Pasteur, 30 janvier 1906).
- BARTEL et SPIELLER, La voie de l'infection naturelle chez le jeune cobaye (Wiener. Klin. Wochenschrift, 11 janvier 1905).
- BARLOCCO et GOGGIA, La tuberculose des animaux à sang froid et ses rapports avec l'immunisation antituberculeuse des vertébrés à sang chaud (Annali dell'Istituto Magliano, fasc. 4 ; Archives générales de médecine, 16 janvier 1906).
- BARTHÉLEMY, Voie d'introduction des sérums antitoxiques (thèse de Lyon, 1902).
- BARTEL et NEUMANN, Lymphocytes et bacilles tuberculeux (Centralblatt für Bakterio, 10 mars 1906).
- BASSANO HAROLD, Die Behandlung der Tuberkulose mit Mar-morekschen Serum (Lancet, septembre 1905).
- BAUDRAN, Produit curatif dérivé de la tuberculine (Académie des sciences, 20 juillet 1906).
- BEHRING (von), Communication au Congrès de Lubeck, septembre 1895.
- Berlin Thierärztliche Woch., 1901 (Anal. in Journal de physiologie, mars, septembre 1902).
 - Société de médecine interne de Vienne, 12 mars 1903.
 - Pathogénèse de la tuberculose pulmonaire et moyens de lutte (Deutsch. med. Woch., 24 septembre 1903).
- BELLI, Influence de la température sur la virulence des germes (Riforma medica, 1901, III, 700).
- BERNARD et SALOMON, Lésions non folliculaires expérimentales dues au bacille de Koch (Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, novembre 1905).
- BERLIOZ, Les sérums médicamenteux (Bulletin de thérapeutique, 1899, p. 113).
- BERNHHEIM, Sérothérapie tuberculeuse (Congrès de la tuberculose, 1893, et Société de biologie, 14 mars 1896).

- BERTIN et PICQ, Transfusion du sang de chèvre chez le lapin (Académie de médecine, 15 septembre 1890).
- Transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose pulmonaire (Société de biologie, 1890, et Congrès de la tuberculose, 1893).
- BESREDKA, Antieudotoxines (Annales de l'Institut Pasteur, 25 février 1906).
- BLAISE, Sur un cas traité par le serum Maragliano (Gazette hebdomadaire, 19 janvier 1896).
- BOIDIN, Les bactéries de l'air et de l'eau (Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1905, p. 426).
- Toxines de la bactériémie charbonneuse (*id.* novembre 1905).
- BOUCHARD, Traité de pathologie générale, t. II, p. 358.
- BOGARDAS, The treatment of pulm. tuberculosis (M. V. Medical Record, 52, p. 721).
- BROCA et CHARRIN, Traitement de la tuberculose cutanée par le sérum de chiens tuberculeux (Société de biologie, 27 juillet 1895).
- BRODEN, Action du bouillon filtré de bacille de Koch (Archives de médecine expérimentale, 1899).
- CANDELA, Le sérum de Maragliano (Cotrone, Trip. Pirozzi, 1896).
- CATTANEO, Deux cas de tuberculose infantile traités par le sérum de Maragliano (Gaz. degli Ospedali 32, 1896).
- CASARINI, Sérum de Maragliano (Rassegna di Scienze mediche, I, 1896).
- CAPRI, Sérum de-Maragliano (La Sieroterapia, III, 1897).
- CARVALHO, Seroterapia in tuberculose pulmonar (La tuberculosi, I, 1898).
- CARLUCCI, Serum di Maragliano (Medical Record, avril 1896).
- CAFFARENA, Pouvoir antitoxique et agglutinant du sérum de cheval (XII^e Congrès de médecine interne italienne, 21 et 31 octobre 1902).
- CAVAGNIS, Académie des sciences, 1886.
- CANTACUZÈNE, Phénomènes d'intoxication par des bacilles tuberculeux dégraissés (Société de biologie, 21 octobre 1905).
- Réactions cellulaires provoquées par l'inoculation de bacilles para-tuberculeux (Société de biologie, 4 novembre 1905).
- CADIOT, GILBERT et ROGER, Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire (Congrès de la tuberculose, 1893).
- Tuberculose expérimentale de la chèvre (*idem.*).

- CADIOT, GILBERT et ROGER, Inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux gallinacés (*idem*).
- CADIOT, Tuberculose du chien, Paris, 1892).
- CALMETTE et BRETON, Ingestion de bacilles tuberculeux tués et ingestion de tuberculine chez le cobaye (C. R. Académie des sciences, 19 février 1906, 12 mars 1906).
- CHARRIN, Leçons de pathogénie appliquée, p. 258, 1897.
- CHARRIN, DEHÉRAIN, DE CHIERA, Les poisons éliminés par les tuberculeux (Congrès de la tuberculose, 1905).
- CHLOPIN et TAMMANN, Bacillus tuberculosis hominis Verhalten hohen Druck. Centralb. für Bakterio, 1904.
- CHAVANIS, Le serum de Maragliano (Loire médicale, 1896).
- CORNET et A. MEYER, Immunität bei Tuberkulose. (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1904).
- COURMONT et DOR, Société des sciences médicales, Lyon, 1890.
- Congrès de la tuberculose, 1891.
- Vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine (Archives de médecine expérimentale, 1891).
- COURMONT (Paul), La séro-agglutination tuberculeuse (Gaz. des hôpitaux, 1900) ; Congrès de la tuberculose, 1905, et Congrès pour l'avancement des sciences, Lyon, 1906.
- CIPOLLINA, Recherche sur l'identité des tuberculoses aviaires et humaines (Archives générales de médecine, janvier 1906).
- COSCO et JATTA, Transmissibilité aux bovidés de la tuberculose humaine (Arch. générales de médecine, janvier 1906).
- CRESCIMANNO, Riforma medica, mars 1896.
- CUGUILLIÈRE, Congrès de la tuberculose, 1905.
- CZYNOWSKA, Etude des nouveaux traitements de la tuberculose, Genève, 1899.
- DAREMBERG, Congrès des naturalistes allemands, 1896.
- DE BERNARDI, Contributo alla cura del siero antitubercolare (Gazzetta degli ospedali et delle cliniche, VI, 1906).
- DE RENZI, Sull' azione del siero Maragliano (Riforma medica, VIII, 1896).
- DE LA JARRIGE, Société de biologie, 27 juin 1896.
- DENISON, The anti-toxin treatment of tuberculosis (The Journal, VI, 1898).
- DENYS, Le bouillon filtré du bacille de Koch dans le traitement de la tuberculose humaine, Paris-Doïn, 1905.
- DIEULAFOY, Essai de traitement de la tuberculose par les injections de sérum de Marmorek (séance de l'Académie de médecine, 1^{er} décembre 1903).

- DREYER (G.), Sur l'immunisation à l'aide des toxines XIII^e Congrès international de médecine, 1900).
- DUCHATEAU, Journal des sciences médicales de Lille, 1898.
- EMMÉ, Le sérum de Maragliano (Correspondant médical, 15 mars 1897).
- FARINA, Antithermie dans la tuberculose pulmonaire à l'aide du serum de Maragliano (Journal de clinique et thérapeutique infantile, XXV, 1897).
- FASANO, Il siero Maragliano nella cura della tubercolosi pulmonare.
— Lavori dei Congressi di medicina interna, Rome, 1895 (Archives internationales de médecine et chirurgie, 1896).
- FERRER PIERA, Siete curaciones de tuberculosis pulmonar con la sieroterapia (Gaceta Medica Catalana, 558, 1900).
- FEULARD, Traitement des lupiques par le sérum de chien (Société française de dermatologie et de syphiligraphie, juillet 1891).
- FIGARI, Recherches sur une antitoxine tuberculeuse (Berl. klin. Woch., 18 janvier 1904 ; Anal. in J. de physiologie, 1904).
- FIGARI et PORINI, Action empêchante des sérums normaux et thérapeutiques sur l'évolution du bacille tuberculeux (Annali dell'Istituto Maragliano, août 1905 ; analyse in Presse médicale, 20 janvier 1906).
- FRAIKIN et BUARD, Etude sur les injections de sérum dans la tuberculose pulmonaire (Gazette des hôpitaux, 1898).
- GASTON, A propos de la sérothérapie antituberculeuse (Congrès de la tuberculose, Paris, 1905).
- GAUTRELET, Le sérum pré-tuberculeux hyperacide (IV^e Congrès de la tuberculose, p. 521).
- GILBERT, Gazette des hôpitaux, 1898.
- GRANCHER et MARTIN (H.), Semaine médicale, 1890, n^o 37, et avril 1891).
- GRENIER DE CARDENAL, Sérum de Maragliano (thèse, Lyon, 1898-1899).
- HALLOPEAU, Académie de médecine, 1^{er}, décembre 1903.
- HAGER, Ueber Serumtherapie d. Tuberkulose (Munch. med. Woch., XXXI, 1897).
- HÉRICOURT, La sérothérapie, 1899, Paris, Rueff.
- HÉRICOURT et RICHET, Influence de la transfusion intrapéritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuber-

- culose chez le lapin (Société de biologie, 2 mars 1889, 31 mai et 15 novembre 1890, 18 mai 1891).
- HÉRICOURT et RICHET, Immunisation du singe contre la tuberculose (Société de biologie, 4 mars 1893).
- Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose (Société de biologie, 12 janvier 1895).
- HOFFA, Das antituberkulose Serum Marmorek (Berlin. klin. Woch., n° 8, 1906).
- HUET, Recherches sur les divers poisons de la tuberculose (Congrès de la tuberculose, 1905).
- IRIMESCU (S.), Action comparée des paratuberculines (Compte rendu Société de biologie, 1905, p. 385).
- JABONI, La cura della tubercolosi col siero Maragliano (Riforma medica, 102, 1896).
- JACQUEROD, Traitement de la tuberculose par le sérum de Marmorek (Revue de médecine, 10 mai 1904).
- JOUSSET (Pierre), Action des cultures de tuberculose atténuées par le vieillissement (Congrès de la tuberculose, 1905).
- KARWACKI (Léon), Untersuchungen über die specifischen Eigenschaften des Antituberkulosen Serum von Maragliano (Zeitsch. f. Tuberk., p. 52-58, 1905).
- KASSOWITZ, Zur Heilserumfrage (Berl. klin. Woch., XXXV, p. 37).
- KLEBS, Deutsch. med. Woch., 5 novembre 1891.
- KROKIEWICZ et ENGLANDER, Erfahrungen mit Marmoreksserum bei der Lungenphtisie (Wien. klin. Woch., n° 11, 1906).
- LANDOUZY, Les sérothérapies, Paris 1898 (IV^e Congrès de la tuberculose, Paris, 1898).
- LANNELONGUE, ACHARD et GAILLARD, Le traitement de la tuberculose par la sérothérapie (Académie des sciences, 18 et 25 juin 1905 ; Bulletin médical, 27 juin 1906).
- LATZ, Serum Marmorek et tuberculose chirurgicale (la Clinique, 4 janvier 1907).
- LA VECCHIA, Guérison par le sérum Maragliano (Gaz. degli Osped., 122, 1906).
- LE DENTU, Sérum Marmorek (Académie des sciences, 1903).
- LEMEN, Three years of serumtherapy in tuberculosis (New-York med. Journ., 1898, p. 572).
- LÉPINE, Sérothérapie antituberculeuse (Semaine médicale, 21 janvier 1891).
- LAUFER (P.), Connaissances actuelles sur la thérapeutique de la tuberculose (Revue scientifique, 30 novembre 1905).

- LEVIN, Das Antituberkuloseserum Marmorek (Berlin. klin. Woch., IV, 1906).
- LUCAS CHAMPIONNIÈRE, Académie de médecine, 8 décembre 1903.
- LUPAU, Sérothérapie antituberculeuse (thèse, Bordeaux, 1901).
- LUST, Les injections de sérum (Presse médicale belge, 1902, p. 65).
- MAC FARLAND, The problems of serumtherapy (J. Ann. Ass. Chicago, 1902, p. 435).
- Antitubercle serum (Interne med. Magazine, 1900, p. 165).
- MAFFUCCI et DI VESTEA, Recherches sur la sérothérapie dans la tuberculose (Centrabl. f. Bakt., p. 208).
- MALVOZ, Contrôle des sérums et toxines microbiennes (Journ. des sciences médicales de Lille, 1902, p. 514).
- MARAGLIANO, Sérothérapie antituberculeuse (Congrès de Bordeaux, 1895).
- Sérum antituberculeux et son antitoxine (Revue de la tuberculose, 1895).
- Statistique du traitement de la tuberculose par le sérum Maragliano (Gaz. med. lomb., 20 avril 1896).
- Société de biologie, 1897, p. 561.
- IV^e Congrès de la tuberculose, 1898.
- La seroterapia nella tubercolosi, 1899.
- La lutte et l'immunisation de l'organisme contre la tuberculose (Congrès de Madrid, 1903).
- Berlin. klin. Woch., 1903, n° 25.
- MANSFIELD HOLMES, New Antiptisie Serum (The Journal, 1898).
- MARMOREK, Sérum antituberculeux (Séance Académie de médecine, 17 novembre 1903 ; Congrès de la tuberculose, 1905).
- MATTO, La serotherapie (Cronica Medica Lima, 1896, p. 187).
- METCHNIKOFF, L'immunité, Paris, 1901.
- MIRCOLI, Valeur curative de l'antitoxine tuberculeuse (Gaz. degli Osped., n° 108, 1900).
- MIRON, Vindecarea tuberculosei pulmonare printz in serum specific (Pressa medicala Romana, XXXIV, 1895).
- MONOD, Académie de médecine, 1^{er} décembre 1903.
- NIEMANN, Substance antituberculeuse (Centralbl. f. Bakt., XIX, p. 214 ; anal. in Archives de médecine expérimentale, 1896).
- NEUFELD, Ueber immunisirung gegen Tuberk. (Deutsch. med. Woch., 10 septembre 1903).

- OMBREDANNE, Le sérum du professeur Lannelongue (Congrès de la tuberculose, 1905).
- PEARSON et GILILAND, Immunisation contre la tuberculose (Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1906).
- PÉRON, Sérothérapie tuberculeuse naturelle chez l'homme (Société de biologie, 22 octobre 1898).
- PETIT (G.), Société de thérapeutique, 9 mai 1906.
- PINARD, Sérum du chien chez des nourrissons tuberculeux (Annales de gynécologie, novembre 1891).
- RABAINÉ, Traitement de la tuberculose par le sérum cuguillière (Congrès de la tuberculose, 1905).
- RADIGUER, Rôle des toxines tuberculeuses locales (thèse, Paris, 1905).
- RAPPIN et BLAIZOT, Essai de sérothérapie antituberculeuse (Congrès de la tuberculose, Paris, 1905).
- RÉGNIER, Essai de sérothérapie dans la tuberculose (sérum Magliano) (Progrès médical, VI, 1896).
- REDON et CHENOT, Sérothérapie dans la tuberculose (Société de biologie, 29 juin 1895).
- RIMBAUD, Vaccination et sérothérapie antituberculeuse.
- RODET, Essai de traitement de la tuberculose expérimentale et d'immunisation antituberculeuse par émulsion de ganglions tuberculeux (Société de biologie, 25 juillet 1905).
- RODET et RIMBAUD, *Id.* (Montpellier médical, 1906).
- Essai de sérothérapie antituberculeuse au moyen d'un bacille acido-résistant (Arch. de méd. exp. et d'anat. path., septembre 1906).
- RODET et GALAVIEILLE, Le pouvoir pathogène de certains bacilles acido-résistants (Congrès de la tuberculose, 1905).
- ROGER, Application des sérums sanguins au traitement des maladies (III^e Congrès de médecine interne, Nancy, 1896).
- ROTSCHILD et BRUNIER, Sur le sérum de Marmorek (Progrès médical, 23 avril 1904).
- ROUDOPOULO, Traitement de la tuberculose par la toxine de la perlière (Congrès de la tuberculose, 1905).
- RUBINSTIN, Le sérum de Marmorek au Sanatorium de Kiew (Congrès de la tuberculose, 1905).
- K. VON RUCH, Le traitement de la tuberculose (Zeitsch. f. Tuberkulose, avril 1906).
- SAKHAROV, Influence des injections répétées de sérum et de

- substances immunisantes sur la teneur du sang en anticorps (Russiche Vatch, 13 décembre 1905).
- SCHWARTZ, Guérison de la tuberculose par le sérum Marmorek (Congrès de la tuberculose, 1905).
- SEBRENKOW-GLINSKAIA, Traitement par le sérum Marmorek Vrathebn. (Gaz. Saint-Pétersbourg, 1902, p. 825-827).
- SINIAVER, Valeur des sérums antituberculeux (thèse, Lausanne, 1897).
- STABILE, Contributo alla casistica sieroterapica del prof. Maragliano (Gaz. degli Osped. et delle klinichi, 1896).
- STADELMANN et BENFEG, Erfahrungen ueber die Behandlung der Lungentuberculose mit Marmoreksserum (Berl. klin. Woch., n° 4, 1906).
- STRAUSS, La tuberculose et son bacille, Paris, 1895.
- TAVEL, Un sérum spécifique doué de propriétés curatives peut-il posséder aussi une action préventive ? (Semaine médicale, 1902, p. 225).
- VERHAEGE, Immunisation contre la tuberculose (Revue d'hygiène et de police sanitaire, juillet 1906).
- VIDAL, Injections de sérum de sang de chien dans la tuberculose (Congrès de la tuberculose, 1891).
- VIEILLARD, La tuberculose pulmonaire et injections de sérum antituberculeux de Marmorek (Congrès de la tuberculose, 1905).
- VIGENAUD, Sérum du professeur Maragliano dans un cas de tuberculose (Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 1896).
- VIQUERAT, Zur Gewinnung von Antituberkulin. (Centrabl. f. Bakt., 1896, Bd XX).
- WAHLEN, Propriétés vaccinales de certaines cultures de tuberculose filtrées (Compte rendu Société de biologie, 30 janvier 1904).
- Nucléine vaccinante sécrétée par le microbe de la tuberculose (Compte rendu de la Société de biologie, 13 février 1904).
- La nucléo-protéide des cultures de tuberculose et sa dérivée iodique (Compte rendu de la Société de biologie 27 février 1904).
- VAXHAM, The serum treatment of Tuberculosis (Journ. Am. M. Ass. Chicago, 1898).
- WEIGERT, Les tuberculines (thèse, Lyon, 1901-1902).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE.

REVUE GÉNÉRALE DES MÉTHODES EMPLOYÉES	11
I. Sérum d'animaux naturellement réfractaires . . .	11
II. Sérum d'animaux immunisés avec des cultures de tuberculose	15
III. Sérum d'animaux immunisés avec les produits de cultures de tuberculose	20
IV. Sérum d'animaux immunisés par des produits solubles combinés avec les cultures vivantes et corps bacillaires	34
V. Sérum d'animaux immunisés avec des extraits d'or- ganes tuberculeux.	53
VI. Sérum d'animaux immunisés avec des bacilles voisins du bacille tuberculeux	55

DEUXIÈME PARTIE.

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES	57
I. Essai de sérothérapie antituberculeuse et antituber- culineuse	57
II. Production d'un sérum bactériolytique pour les bacilles tuberculeux homogènes par injections de cultures homogènes à la chèvre	60

III. Produits hyperthermisants spécifiques obtenus par action d'un sérum bactérolytique sur des ba- cilles homogènes	62
IV. Essai de préparation d'un sérum antituberculeux et antituberculeux par injection du mélange à la chèvre	65
CONCLUSIONS.	71
BIBLIOGRAPHIE.	73

